UNIVERSITE DE CAEN
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1969

série E
N° 1

THESE

pour le

Doctorat en Pharmacie

DIPLOME D'ETAT

par HELENE MARÇAIS

Née le 26 Avril 1935 à ALGER

Chef de Travaux

Contribution à l'étude de l'inflammation expérimentale et à la détection pharmacologique de l'activité anti-inflammatoire

Soutenue le

JURY : Mr R. MARCY _____ Président

Mr M. ROBBA _____ Examinateur

Mr E.C. SAVINI _____ Examinateur

TOME II

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542711_0002

C H A P I T R E Q U A T R I E M E

ETUDE DE L'EFFET DE DIFFERENTES DROGUES SUR L'INFLAMMATION DES TISSUS DE LA PATTE DU RAT PRODUITE PAR L'INJECTION D'EXSUDAT de CARRAGENINE ET DE DEXTRAN.

.../...

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Pour faire cette étude, nous avons utilisé, en accord avec les résultats obtenus précédemment, des rats de race Sherman, de sexe mâle chaque fois que cela nous a été possible, d'un poids de 200 grammes environ, afin d'obtenir des réactions inflammatoires les plus nettes possible avec les substances phlogogènes choisies.

Ces produits phlogogènes sont au nombre de deux: de l'exsudat prélevé dans des poches granulomateuses formées au contact de 2ml d'adjuvant de Freund et vieilles de 9 jours d'une part, de la carragénine en solution formolée d'autre part. Du dextran a été aussi employé comparativement dans quelques essais de drogues ayant une action inhibitrice sur l'oedème provoqué par chacune des deux substances précédentes.

L'exsudat : C'est un mélange de liquides inflammatoires prélevés sur 4 poches granulomateuses au minimum, 10 à 15 minutes avant l'injection dans les tissus de la patte. La préparation, à partir de ce mélange de liquides inflammatoires, de la substance à injecter est la même que celle décrite précédemment, c'est-à-dire que l'exsudat ponctionné est laissé au repos pendant 5 minutes et que l'on prélève et utilise uniquement le liquide se trouvant sous le surnageant.

La Carragénine: Elle est employée sous forme de solution formolée à 2p.100 et préparée au moins 24 heures avant l'emploi.

.../...

Les essais de chaque dose de médicaments sur la réaction inflammatoire ont été effectués, simultanément, avec des groupes de 4 ou 5 rats, et chacun des essais a été fait sur un groupe de rats non utilisés auparavant, pendant trois jours si ce groupe est composé de 4 rats, pendant 2 jours si ce groupe est composé de 5 rats.

Cette façon de procéder permet de comparer parallèlement les effets des substances étudiées entre eux, en éliminant des facteurs occasionnels pouvant intervenir sur la réactivité des animaux, et de normaliser ainsi, le plus qu'il est possible, les conditions de travail. Chaque dose de médicament est donc étudiée sur 12 ou 10 rats.

Les doses de médicament utilisées ont été calculées et essayées sur quelques animaux, avant l'expérience, pour essayer d'éviter l'administration de quantités trop fortes risquant d'être toxiques pour l'animal et ainsi de fausser les résultats (232)

Les substances médicamenteuses sont le plus souvent administrées par voie intra-péritonéale.

1 - Essai des anti-inflammatoires

L'anti-inflammatoire choisi est la phénylbutazone. L'action de ce médicament a été étudiée, par de nombreux auteurs, sur l'inflammation de la patte provoquée par différents irritants (26) (53) (140) (334) (405) (470) (493) (546) sur l'inflammation

.../...

obtenue après introduction de pellets sous la peau (107) (481)et sur le développement du granulome à la carragénine (140) (209) (487).

Cette substance est utilisée en expérimentation à des doses comprises entre 40 et 100 mg par kg d'animal. Son action est anti-histaminique (140) et antihyaluronidasique (361).Elle supprime certaines activités vasodilatatrices de la bradykinine (53) (321) sans être anti-sérotoninique (53) (140). Elle inhibe la synthèse des protéines réduit à la fois le taux d' hexosamine et d'acide sialique des tissus enflammés, et diminue le nombre de leucocytes qui envahissent le foyer (105) inflammatoire (165) (481). Elle stimule le métabolisme oxydatif de drogues par le foie (101).

En thérapeutique humaine, la phénylbutazone est utilisée comme anti-rhumatismal.

1.1. - Action sur l'oedème à l'exsudat

L'essai de la phénylbutazone a été fait sur deux séries de rats, constituée chacune par 3 groupes de 5 animaux de sexe mâle.

L'action de la phénylbutazone aux doses de 40 et 80 mg par kg est peu importante, comme on peut le voir sur la figure 29 et dans le tableau 13. Des écarts de 13p.100 et 11p.100 seulement sont notés, 30 minutes après l'injection de l'exsudat, entre les V.M.P.A.V.P. des rats traités par, respectivement,

.../...

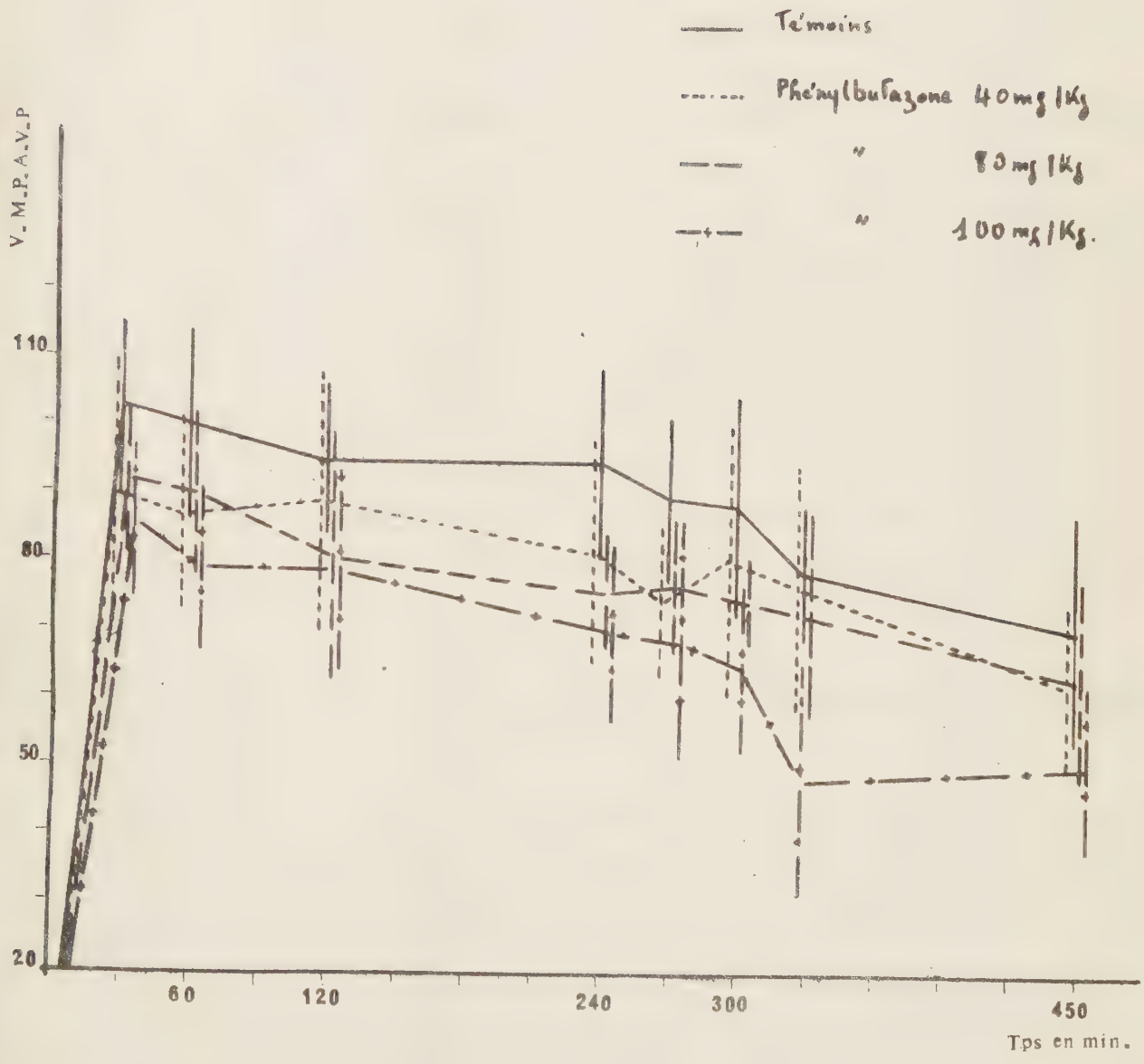


Fig.29. - Effet de la phénylbutazone sur l'oedème à l'exsudat .

40 et 80 mg par kg du produit anti-inflammatoire. Comme les écarts réduits sont de +13 et + 11p.100 pour les valeurs se rapportant aux rats traités et de +12p.100 pour les valeurs se rapportant aux rats non traités, les écarts ne sont pas significatifs statistiquement. Par la suite, des écarts analogues séparent les V.M.P.A.V.P. des rats traités et non traités pendant la plus grande partie de l'observation pour devenir très petits à la 330ème minute. Il faut signaler toutefois que, avec la dose de 80mg par kg, on relève, à la 240ème minute, un écart de 19p.100 qui est statistiquement significatif. Il faut employer la dose de 100mg par kg de phénylbutazone pour obtenir une inhibition plus franche de l'inflammation et ceci dès le début de l'observation. L'écart entre les V.M.P.A.V.P. des rats traités et non traités est de 17 p.100 à la 30ème minute, de 16 p.100 à la 120ème minute et de 30p.100 à la 330ème minute.

1.2. Action sur l'oedème à la carragénine (Fig.30)

La phénylbutazone s'est révélée inefficace sur l'oedème à la carragénine à la dose de 40mg par kg comme on peut le voir dans le tableau 13.

La dose de 80mg par kg a eu une action anti-inflammatoire nette, 150 minutes après l'injection de la substance phlogogène. L'écart entre les courbes représentant les V.M.P.A.V.P. des rats traités et non traités varie de 20 à 40 p.100 jusqu'à la fin de l'observation.

.../...

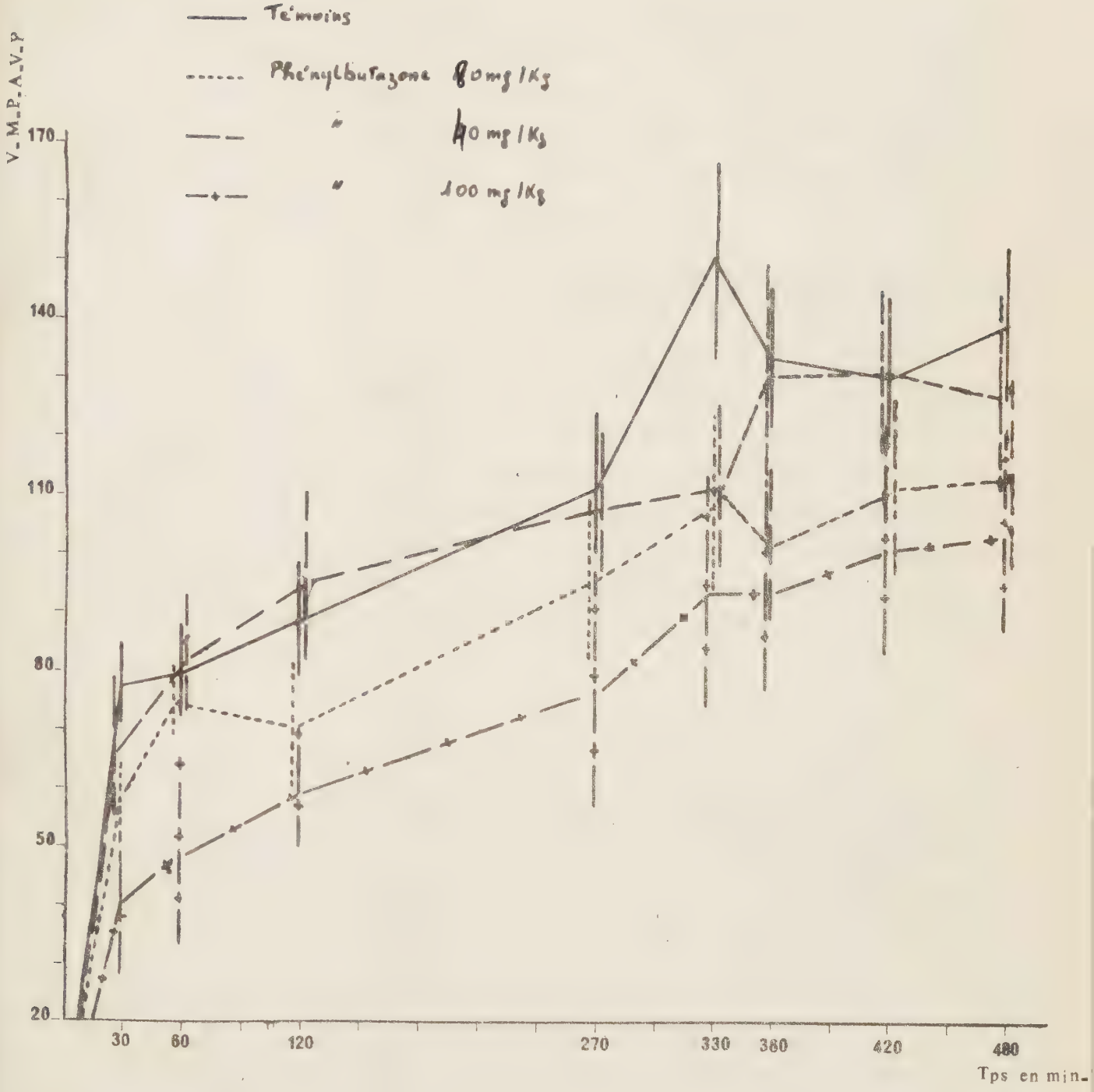


Fig.30. – Effet de la phénylbutazone sur l'oedème à la carragénine.

La dose de 100mg par kg provoque une nette diminution de l'oedème et ceci dès la première demi-heure qui suit l'injection de la carragénine. Le pourcentage d'augmentation de volume des pattes est diminué de 30 à 55p.100 par rapport à celui obtenu avec les rats non traités (tableau 13).

1.3. Action sur l'oedème au dextran (fig.31)

80mg par kg de phénylbutazone injectés à 12 rats Sherman mâles, une demi-heure avant l'introduction de 0,3ml de dextran dans la patte, n'ont pas eu d'action sur l'oedème. L'écart entre les courbes de pourcentage d'augmentation de volume représentant les rats traités et non-traités avec la substance anti-inflammatoire n'est pas significatif (tableau 13). Ces résultats concordent avec ceux obtenus par d'autres auteurs (546).

CONCLUSION

La phénylbutazone présente un pouvoir anti-inflammatoire incomplet sur les 3 tests expérimentaix étudiés. En effet, elle inhibe pas la réaction anaphylactoïde au dextran dans laquelle les médiateurs chimiques jouent un grand rôle (207) (139), alors que son pouvoir anti-phogogène est net sur l'oedème à l'exsudat et à la carragénine. Son action est faible, à la dose de 40mg par kg, aussi bien sur l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat que sur celui produit par l'injection de carragénine. A la dose de 80 mg par kg l'action anti-inflammatoire de la phénylbutazone ne

.../...

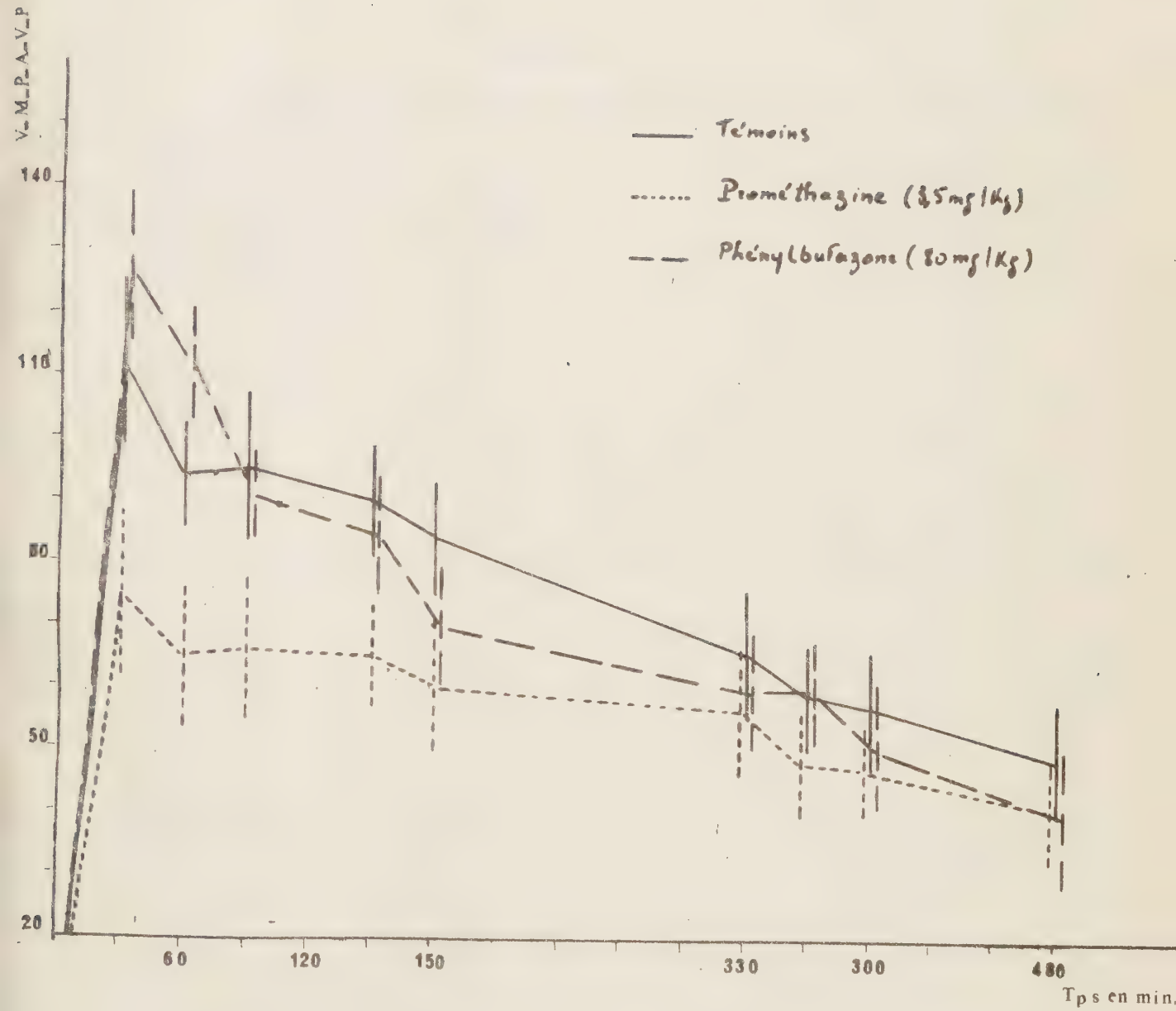


Fig.3I. - Effet de la phénylbutazone et de la prométhazine sur l'oedème au dextran .

TABLEAU 13

Effet inhibiteur de la phénylbutazone sur l'oedème de la patte

Substance phlogogène	Intervalle de temps entre l'injection du méd. et la subs. phlogogène	Nombre d'animaux	Doses administrées (I.P)	Pourcentage d'inhibition* Temps en minutes 30	60	120	240	300	330	450
Exsudat		10	0							
	30min.	-	40mg/kg	+13	+13	+ 6	+13	+8	+2	+8
	-	-	80	+11	+10	+14	+19		+6	+7
	-	-	100	+17	+21	+16	+25	+24	+30	+20
Carragénine		-	0							
	30min.	-	40mg/kg	+11	- 3	- 7			+39	+18
	-	-	80	+19	+ 5	+18			+42	+26
	-	-	100	+37	-31	+29			+57	+46
Dextran		-	0							
	30min.	-	80mg/kg	-15	-18	+ 5			+ 6	+ 9

*L'inhibition de l'oedème étant considéré comme étant un facteur positif, les chiffres représentant le pourcentage d'inhibition sont précédés du signe +. Inversement les chiffres représentant le pourcentage d'augmentation de l'oedème sont précédés du signe - .

Conclusion : La phénylbutazone présente un pouvoir anti-inflammatoire incomplet sur les 3 tests expérimentaux étudiés. En effet, elle n'inhibe pas la réaction anaphylactoïde au dextran dans laquelle les médiateurs chimiques jouent un grand rôle (207) (139) alors que son pouvoir anti-phlogogène est net sur l'oedème à l'exsudat et à la carragénine. Son action est faible, à la dose de 40mg par kg, aussi bien sur l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat que sur celui produit par l'injection de carragénine. A la dose de 80mg par kg, l'action anti-inflammatoire de la phénylbutazone ne se fait sentir que deux heures environ après son injection, aussi bien sur l'oedème obtenu avec l'exsudat que sur l'oedème provoqué par l'injection de carragénine, sans toutefois inhiber l'augmentation de volume des pattes traitées par 0,3ml de dextran. Il faut employer la dose importante de 100mg par kg pour obtenir, dès les premières 30 minutes, une diminution nette de l'oedème provoqué soit par l'exsudat, soit par la carragénine. En ce qui concerne l'inhibition de l'oedème à la carragénine, les résultats sont identiques à ceux obtenus par divers auteurs (45) (130)

2 - Essai des anti-histaminiques

Un anti-histaminique de synthèse a été choisi: la prométhazine. Ce médicament protège contre les effets généralisés ou locaux produits par les substances anaphylactoïdes telles que le dextran et l'ovalbumine (113) (242) (288) (545). Il inhibe l'inflammation provoquée par l'histamine en empêchant aussi bien la production d'exsudat que la migration

.../...

leucocytaire (481). Son action protectrice est moins importante que l'oedème dû à l'injection de sérotonine mais peut devenir totale si LSD 25 est administré en même temps (138) (194). Le phénergan agit avec la même intensité sur le rat surrénalectomisé (24). Son action est donc indépendante des hormones surrénales.

2.1. - Action de la prométhazine sur l'oedème à l'exsudat (fig.32)

La prométhazine a été utilisée à des doses de 2,5 mg et 3,5mg par kg de rat (Tableau 14).

Si pour une dose de 2,5mg par kg, l'action du médicament est nulle, pour une dose de 3,5mg par kg, une inhibition significative statistiquement est obtenue pendant les 3 heures qui suivent l'injection de l'exsudat, et l'écart entre les deux courbes de pourcentage d'augmentation de volume des pattes, courbe témoins et courbe obtenue à partir des rats traités, varie de 20 à 30 p.100. Cette inhibition diminue progressivement et l'écart entre les deux courbes, bien que de 15 à 20 p.100, n'est plus statistiquement significatif.

2.2. - Action de la prométhazine sur l'oedème à la carragénine (fig.33)

Employée aux doses de 2,5 et 3,5mg par kg, la prométhazine s'est révélée peu efficace sur l'oedème pro provoqué par la carragénine (Tableau 14). Les deux courbes de pourcentage d'augmentation de volume obtenues à partir d'animaux traités se superposent d'une part, et l'écart entre ces deux courbes et la courbe

.../...

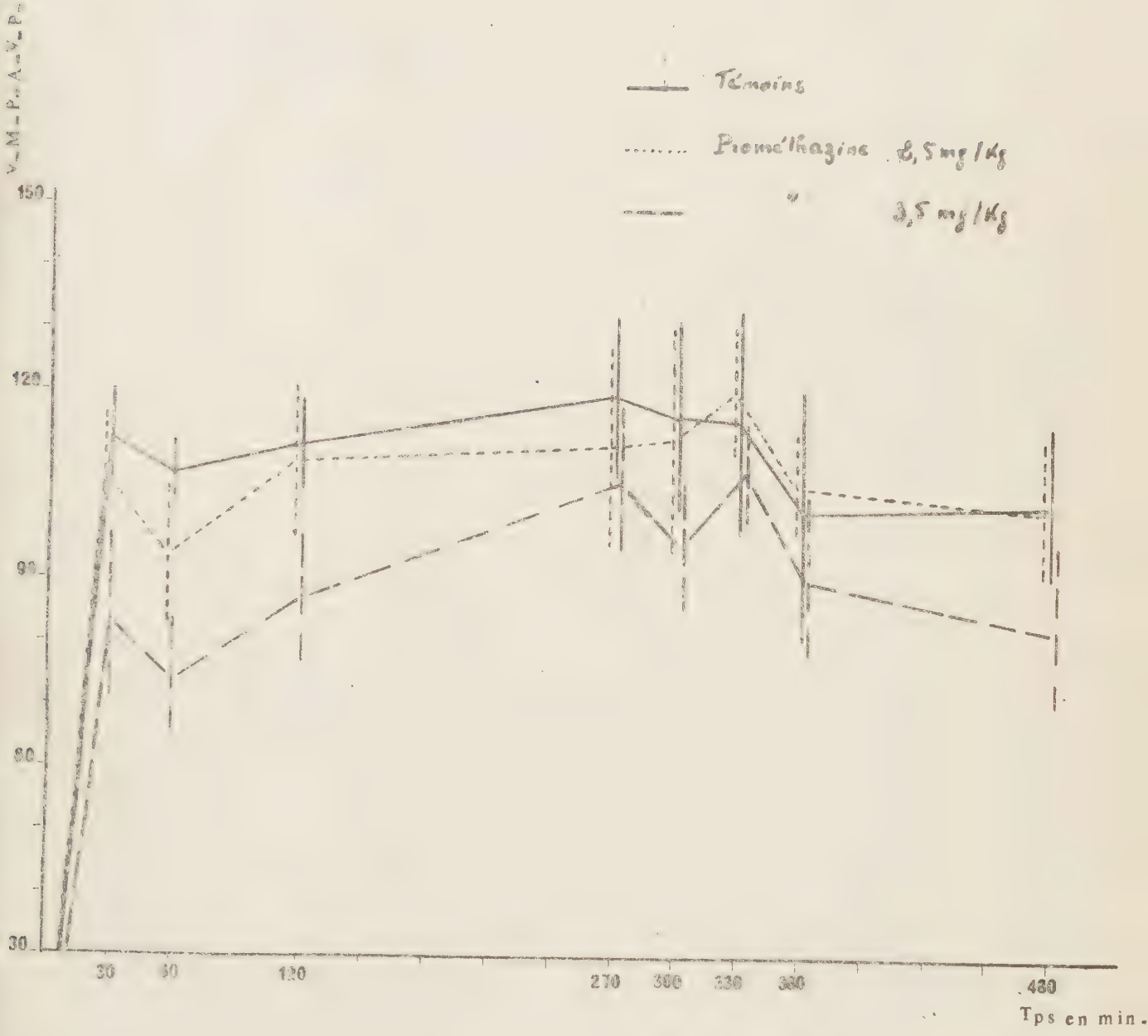


Fig.32. - Effet de la prométhazine sur l'oedème à l'exsudat .

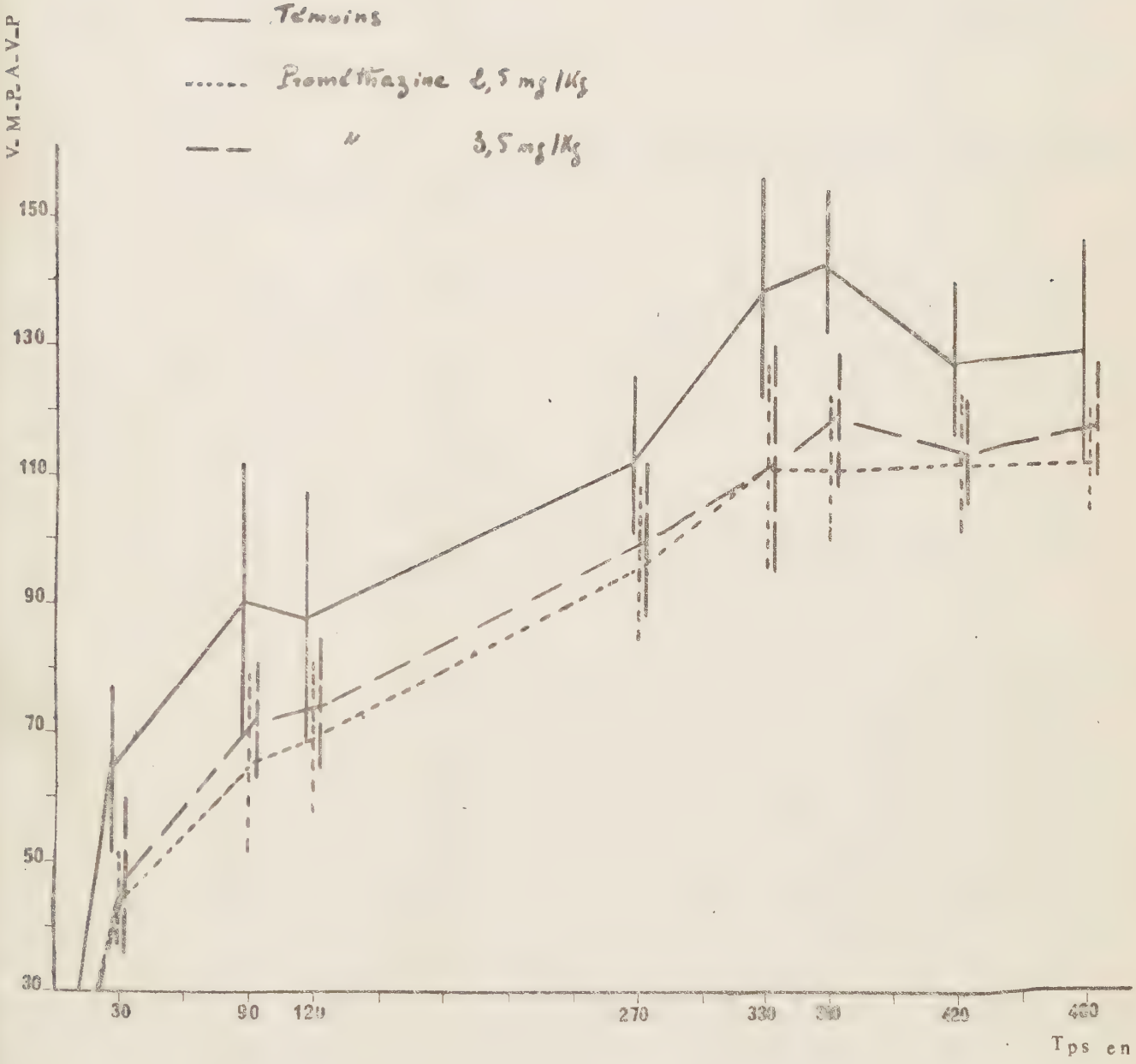


Fig.33. - Effet de la prométhazine sur l'oedème à la carragénine .

témoin n'est pas significatif d'autre part, sauf à la 12ème demi-heure où les valeurs moyennes sont respectivement de 111±11p.100, 120±10p.100 pour les rats traités et de 143±10p.100 pour les rats n'ayant pas reçu de prométhazine.

2.3. - Action de la prométhazine sur l'oedème au dextran (fig.31)

L'inhibition provoquée par injection intrapéritonéale à 12 rats Sherman mâles de 3,5mg par kg de prométhazine est très significative statistiquement pendant environ 4 heures. Comme on peut le voir dans le tableau 14, l'écart entre les courbes tracées à l'aide des V.M.P.A.V.P. des rats traités et des rats non traités varie de 25 à 37p.100, pendant les trois premières heures qui suivent l'injection du dextran, et diminue ensuite progressivement.

Conclusion - L'inhibition par la prométhazine de l'oedème à l'exsudat est à rapprocher de celle de l'oedème au dextran. Comme on peut le voir sur les figures 33 et 34, l'action du médicament est nette pendant les 4 heures qui suivent l'injection de la substance phlogogène pour diminuer ensuite progressivement Les doses de 2,5 et 3,5mg par kg se sont révélées peu efficaces sur l'oedème à la carragénine. Le pouvoir inhibiteur de la prométhazine sur l'oedème au dextran, de même que l'absence de ce pouvoir sur l'oedème à la carragénine, a été signalé (130).

Ces résultats laissent supposer que l'histamine joue un rôle important dans le développement de la 1ère phase de la réaction inflammatoire à l'exsudat.

.../...

TABLEAU 14

Effet inhibiteur de la Prométhazine sur l'oedème de la patte

Substance phlogogène	interv. de temps entre inj. méd. et sub.phlo	Nombre animaux	Doses administrées I.P.	Pourcentage d'inhibition					
				Temps en minutes					
				30	120	150	330	360	480
Substance Exsudat		10	0						
	30min.	-	2,5mg/kg	+ 5	+ 3		- 5	- 5	+ 1
	-	-	3,5 -	+28	+24		+ 8	+10	+20
Carragénine		-	0						
	30min.	-	2,5mg/kg	+20	+19		+28	+32	+17
	-	-	3,5 -	+17	+14		+21	+24	+11
Dextran		-	0						
	30min.	-	3,5mg/kg	+37		+25	+ 9	+12	+ 8

3 - Action des diurétiques sur l'oedème inflammatoire.

On sait que les diurétiques sont utilisés très souvent dans le traitement des oedèmes (173). Ces médicaments favorisent l'elimination de l'eau, de même que celle des ions Cl - et surtout des ions Na+ dont la surcharge provoque la rétension hydrique au sein du tissu conjonctif. Ces médicaments diurétiques agissent en modifiant des fonctions physiologiques et biologiques dans l'organisme tel que l'équilibre acide-base du sang, l'irrigation du rein, la résorption tissulaire. Ils peuvent agir en inhibant certains enzymes l'anhydrase carbonique par exemple (139).

Nous avons utilisé deux sortes de diurétiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, sur l'inflammation de la patte créée par l'exsudat, la carragénine et le dextran: le chlorthalidone ou hygroton, et le furosémide ou lasilix. De plus, nous avons étudié l'action de deux diurétiques osmotiques, les plus simples, sur l'oedème produit par l'exsudat: l'eau pure et une solution isotonique de NaCl.

Le chlorthalidone, lentement absorbé par l'intestin, est un diurétique à effets prolongés qui possède également des propriétés hypotensives. Le chlorthalidone et, également, le furosémide, qui agit sur les différents segments du néphron, entraînant une élimination importante et équilibrée des ions Cl- et Na+ sans provoquer de déshydratation massive. Ils sont utilisés dans les rétentions hydrosodiques et les oedèmes.

3.1. - Action de l'eau pure et du soluté isotonique de NaCl sur l'inflammation à l'exsudat.

2ml d'eau distillée, injectée intra-péritonéalement à 10 rats Sherman, 30 minutes avant l'injection d'exsudat, ont une action très fugace sur l'oedème (Fig 34). L'inhibition de l'oedème est observable 30 minutes après l'administration de la substance phlogogène; le pourcentage d'augmentation de volume des pattes n'est alors que de 57 ± 8 p.100 chez les rats traités alors qu'il est de 76 ± 9 p.100 chez les rats non traités.

2ml de solution isotonique au NaCl provoque une inhibition de faible amplitude (10p.100 environ), constante pendant toute la durée de l'observation, qui ne peut être considérée comme significative statistiquement.

3.2. - Action du furosémide sur l'oedème inflammatoire

Les pourcentages d'inhibition sont reportés dans le tableau 15.

Substance phlogogènes - exsudat
- sérum dilué contenant le même pourcentage de protéines totales que l'exsudat soit 46g. par litre.

La dose de 3mg par kg de furosémide administrée à chacun des rats de deux groupes de 10 animaux, 30 minutes avant l'injection de 0,5ml des deux substances phlogogènes, provoque une inhibition nette de l'oedème uniquement chez les rats ayant reçu l'exsudat. L'inhi-

.../...

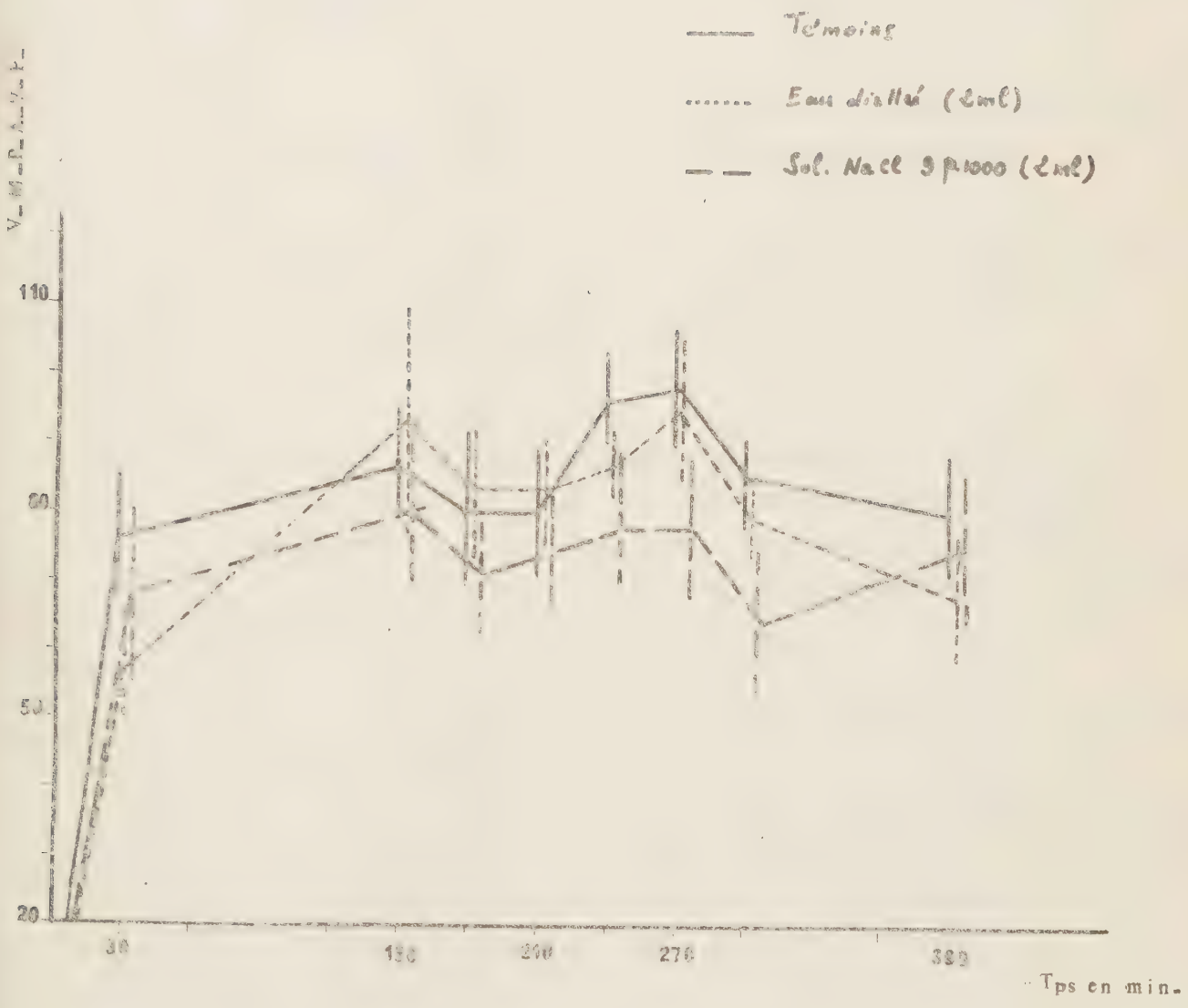


Fig.34. - Effet de deux diurétiques - l'eau distillée et le soluté isotonique au NaCl - sur l'oedème à l'exsudat .

bition est de 30 p.100 environ, 150 minutes après l'injection de l'exsudat; puis une inhibition de 20p.100 se maintient pendant 3 heures pour diminuer ensuite, comme on peut le voir sur la figure 35a. Par contre, le furosémide n'a pas eu d'action sur l'augmentation de volume des pattes produites par l'injection de sérum dilué.

Nous avons augmenté la dose de furosémide afin de vérifier les résultats précédents.

5mg - 8mg et 15mg par kg ont été administrés, respectivement, à chacun des 3 groupes de 10 rats Sherman femelles (fig.35 b.)

La dose de 5mg par kg n'a provoqué aucune diminution de l'oedème inflammatoire, alors que les doses de 8 et 15mg par kg ont produit une légère régression de l'augmentation de volume des pattes, ceci surtout pendant les 3 premières heures de l'observation Cette diminution varie, alors, de 20 à 15 p.100

Substance phlogogène: carragénine en solution formolée.

La dose de 3mg par kg de furosémide, administrée 30 minutes avant l'injection de la substance phlogogène à 12 rats femelles, n'a aucune action sur l'oedème donné par la carragénine (Fig. 36 a)

Nous avons augmenté la dose de médicament et administré intre-péritonéalement 15mg par kg de furosémide. L'inhibition de l'oedème est alors importante. Elle est d'abord de 20p.100, 30 minutes après l'injection de la substance phlogogène, pour

.../...

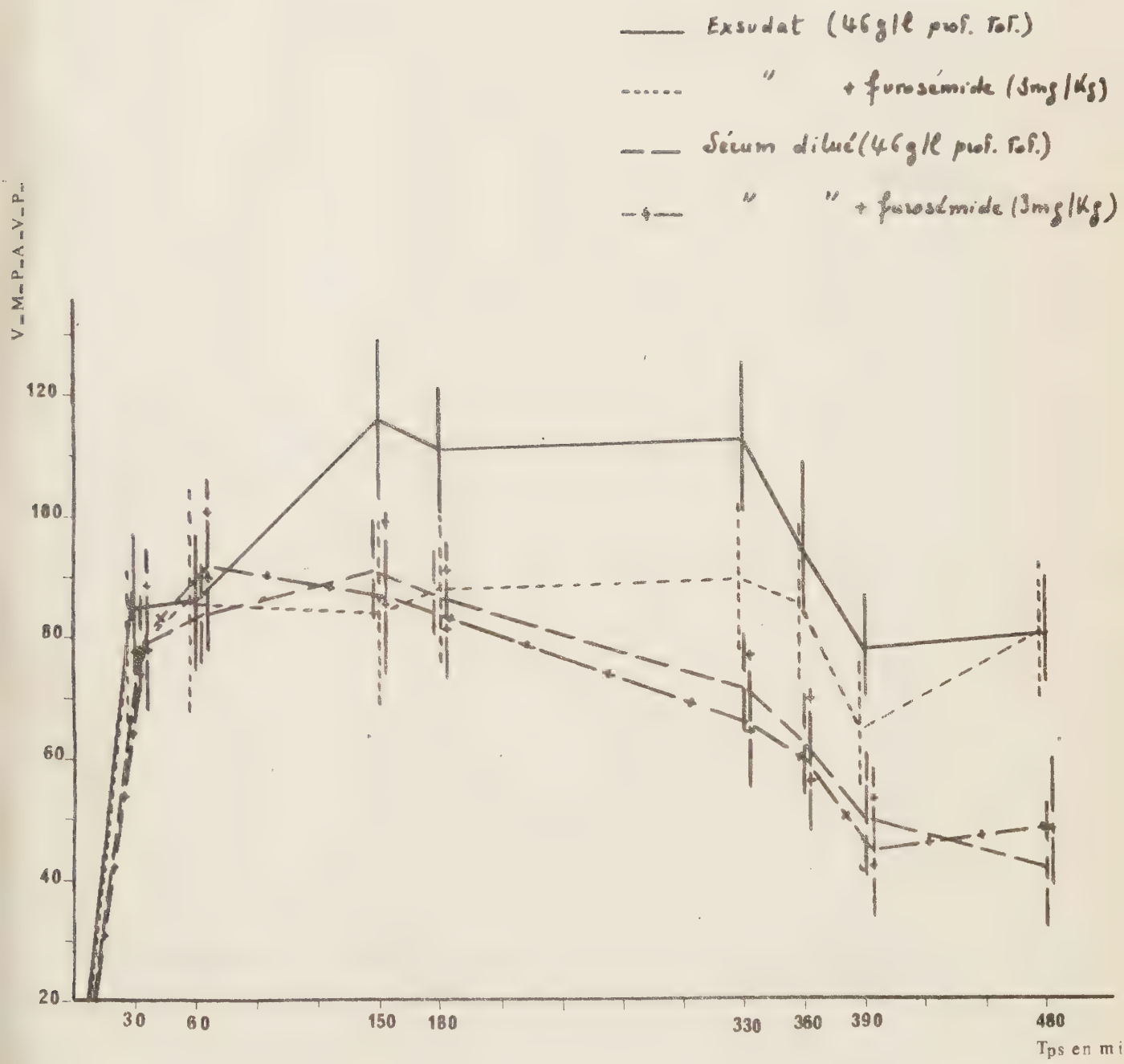


Fig.35a. - Effet du furosémide sur l'oedème de la patte à l'exsudat et au sérum dilué à la même concentration en protéines totales (46g/l)

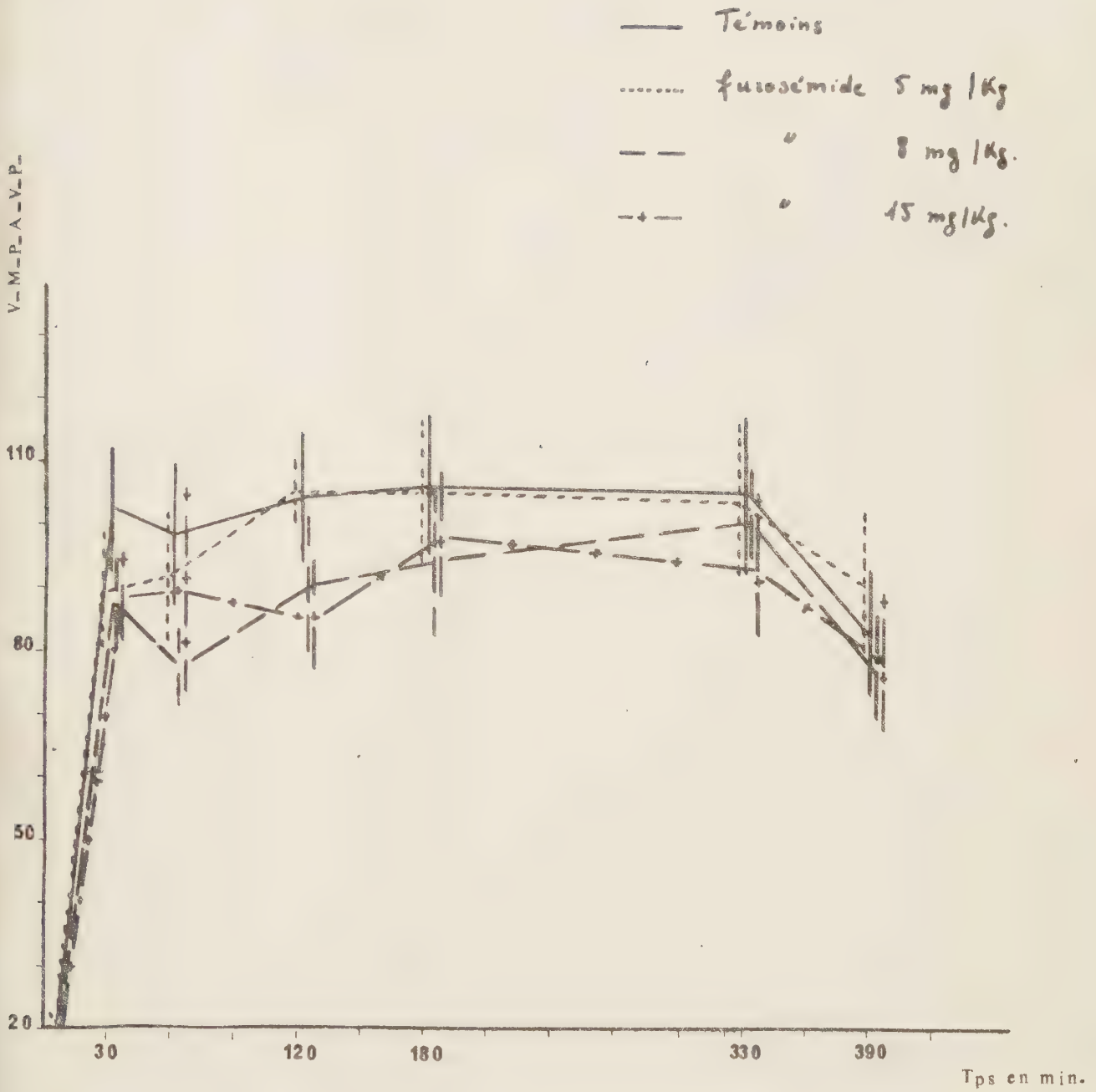


Fig.35b. - Effet du furosémide sur l'oedème à l'exsudat .

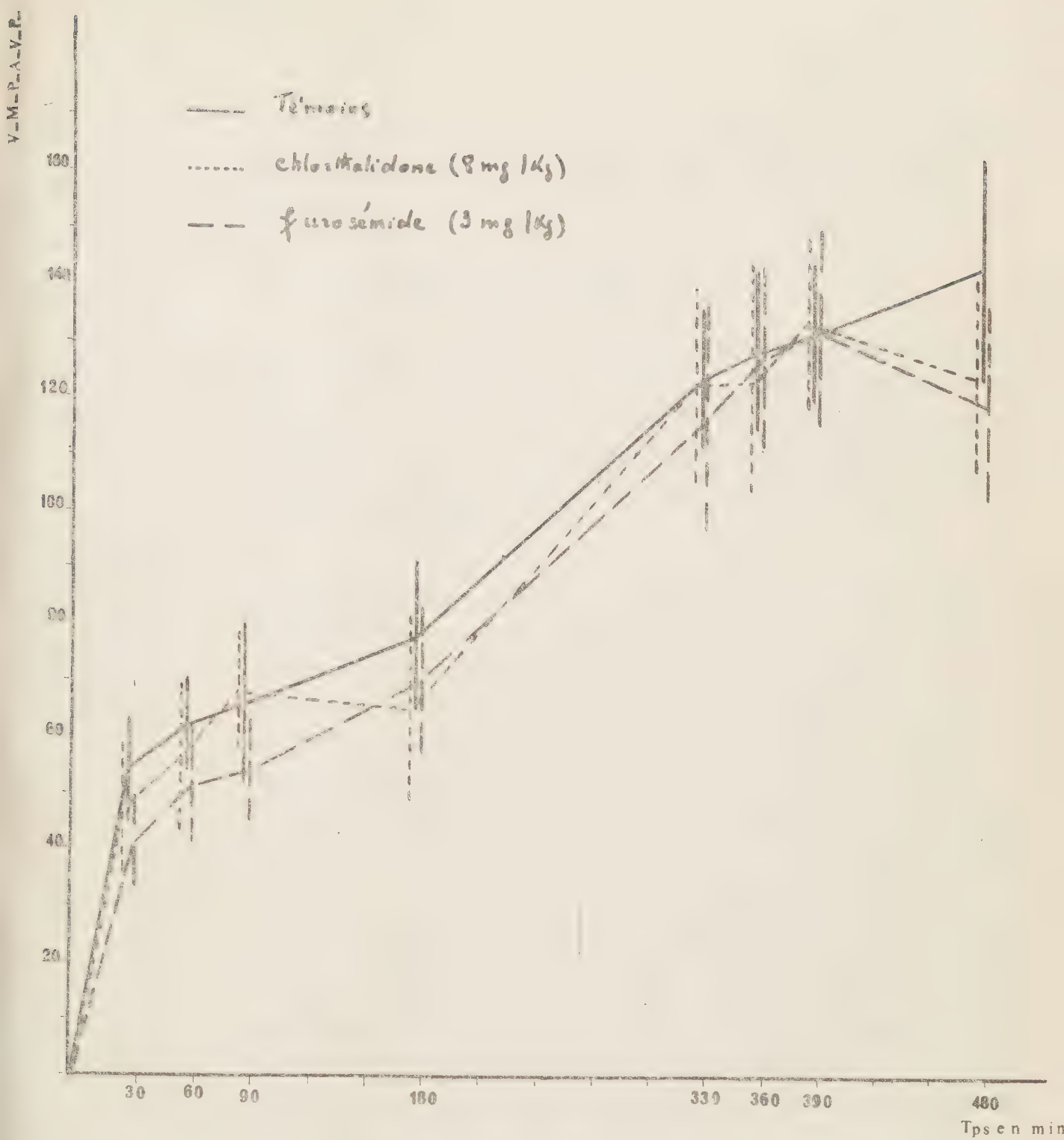


Fig.36a. - Effet du furosémide et du chlorthalidone sur l'oedème à la carragénine .

être de 50p.100, 2 heures et demie après et se maintenir à cette valeur durant toute l'observation (fig.36b).

Substance phlogogène: dextran

3mg par kg de furosémide n'ayant aucune action sur l'oedème de la patte provoqué par l'injection de 0,3ml de dextran (fig.37a) nous avons employé, successivement, 8 et 15mg par kg de ce médicament. Ces doses ont été également inactives sur cette réaction inflammatoire (fig.37b).

Conclusion: L'action de la furosémide sur les trois testx étudiés s'est montrée irrégulière. Alors que la dose de 5mg par kg s'est révélée être inactive sur l'oedème de la patte provoqué par l'injection de l'exsudat, la dose de 3mg par kg a provoqué une nette inhibition de cet oedème, soit 30p.100 puis 20p.100 d'augmentation de moins que pour les rats non traités 3 heures environ après le début de l'observation. Cette même dose a été inactive sur l'oedème produit par l'injection de sérum dilué, de carragénine et de dextran La dose de 15mg par kg inactive sur l'oedème du dextran a réduit rapidement l'oedème à la carragénine dès les premières 30 minutes, la diminution de l'augmentation de volume des pattes étant de 20p.100 puis de 50p.100 Pour la même dose de diurétique, l'inhibition, beaucoup plus faible, de l'oedème provoqué par l'exsudat est de 19p.100 deux heures seulement après l'injection de la substance phlogogène pour diminuer ensuite et ne plus être statistiquement significative.

.../...

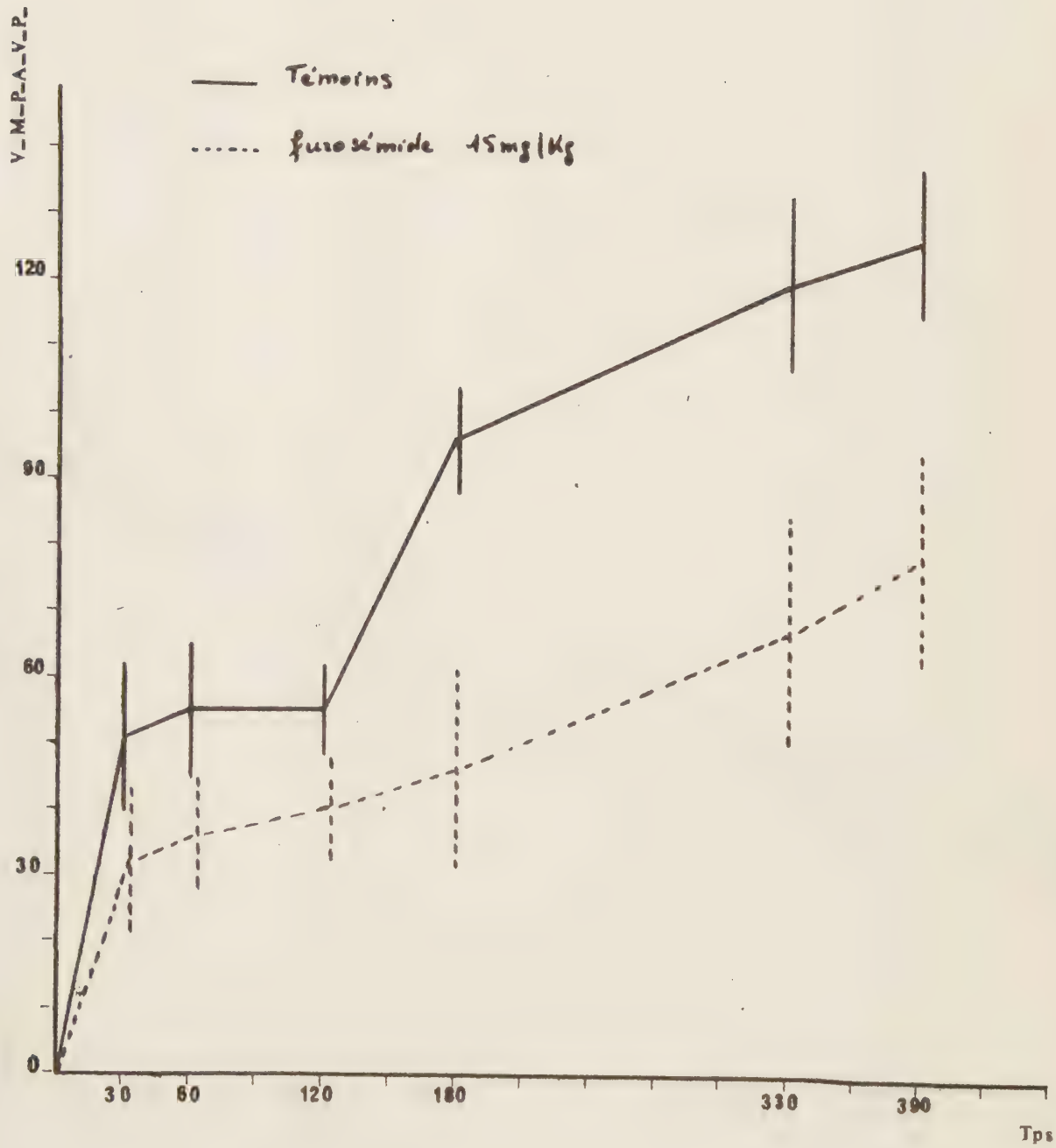


Fig.36b. - Effet du furosémide sur l'oedème à la carragénine .

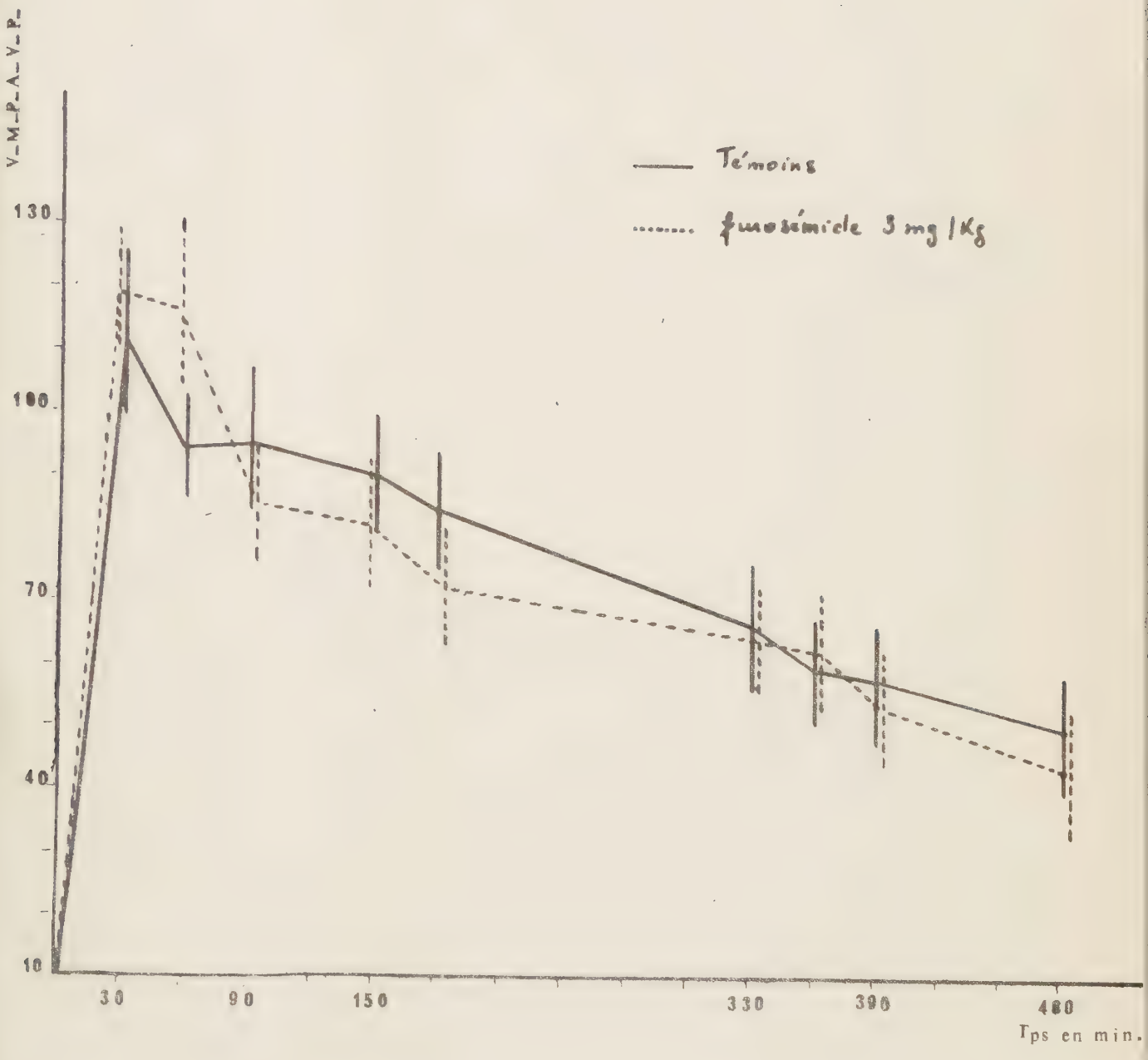


Fig.37a. - Effet du furosémide sur l'oedème au dextran .

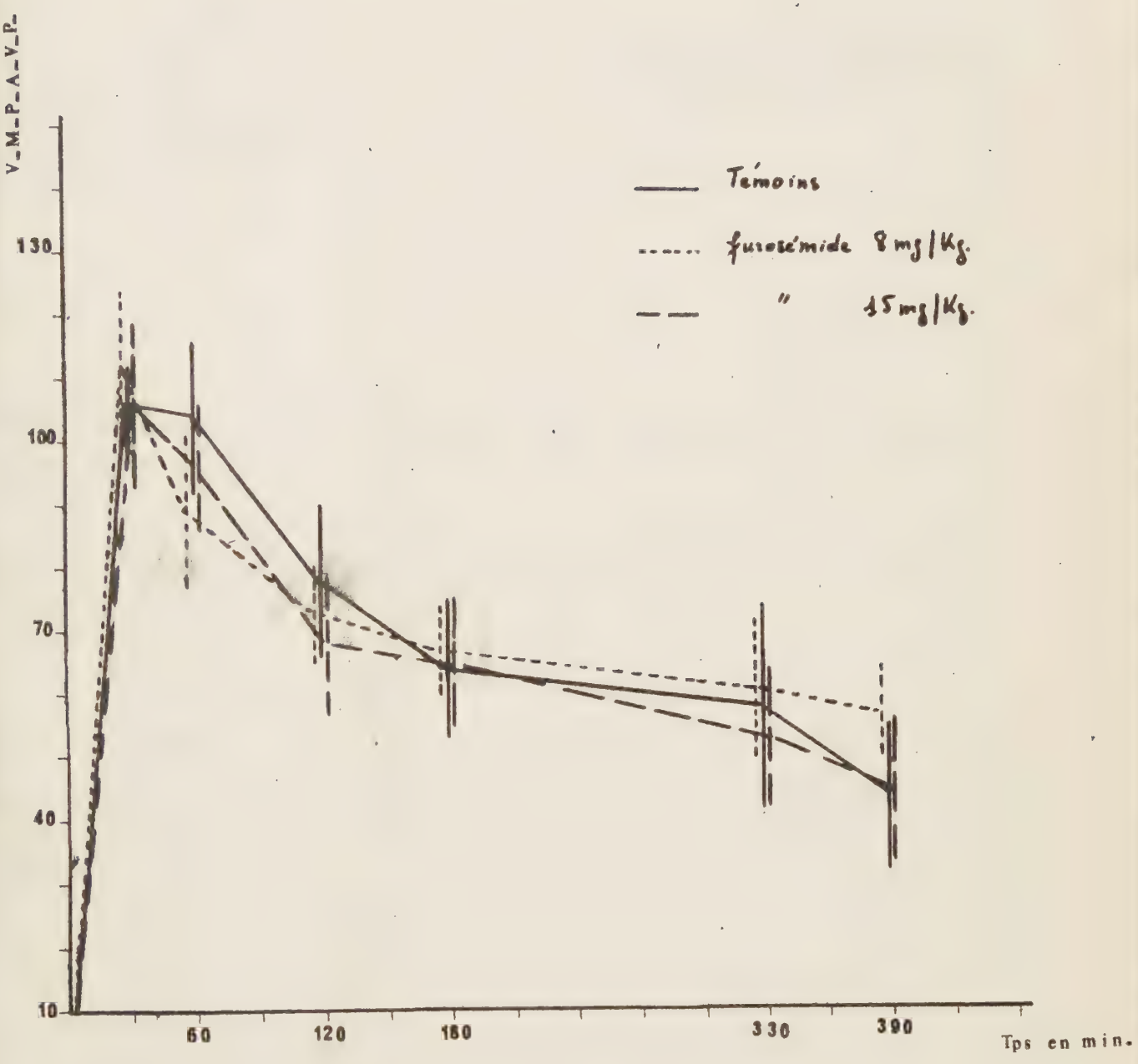


Fig.37b. - Effet du furosémide sur l'oedème au dextran .

TABLEAU 15 - Effet du furosémide sur l'oedème de la patte.

Substance phlogogène	Intervalle de temps entre inj. med. et subs. phlogogène	Nbr. anim.	Doses administr. I.P.	POURCENTAGE D'INHIBITION Temps en minutes 30	60	180	330	390	480
Exsudat	0	10	0						
	30m.	-	3mg/kg	+ 8	0	+ 23	+ 23	+ 13	0
	-	-	5 -	+13	+7	+ 1	+ 1	- 8	
	-	-	8 -	+16	+20	+ 12	+ 4	+ 6	
	-	-	15 -	+14	+ 9	+ 8	+12	+ 5	
Sérum dilué	0	10							
	30m.	-	3mg/kg	- 2	- 8	+ 3	+ 6	+ 5	- 7
Carragénine	0	-	0						
	30m.	-	3mg/kg	+ 13	+11	+ 8	+ 7	+ 24	
	30m.	-	15 -	+ 19	+ 19	+ 50	+ 53	+ 48	
Dextran	0	-							
	30m.	-	3mg/kg	- 7	-17	+ 12	+ 2	+ 4	+ 6
	-	-	8	- 6	+15	- 3	- 3	- 12	
		-	15	0	+ 8	- 1	+ 5	- 1	

33. - Action du chlorthalidone

Les pourcentages d'inhibition sont reportés dans le tableau 16.

Substance phlogogène: exsudat

Le chlorthalidone a été employé à des doses de 4mg - 8mg - 16mg et 24mg par kg de poids d'animal, une demi-heure avant l'injection de la substance phlogogène. Comme on peut le voir sur le graphique 38 l'oedème n'a été inhibé que de 20p.100, 60 minutes après l'injection de 24 mg par kg du médicament.

Substance phlogogène: Carragénine en solution formolée

La dose de 8mg par kg de chlorthalidone n'a aucune action sur l'oedème donné par la carragénine (fig.36a), alors que la dose de 16mg par kg en provoque une très nette inhibition (fig.39). C'est ainsi que, 3 heures après l'injection de la substance phlogogène, la diminution du pourcentage d'augmentation de volume des pattes est de 35p.100. Cette diminution est encore d'environ 30p.100 3 heures et demie après.

Substance phlogogène : dextran

Si la dose de 8 mg par kg de chlorthalidone provoque une très faible inhibition de l'augmentation du volume des pattes, la dose de 15mg par kg provoque

.../...

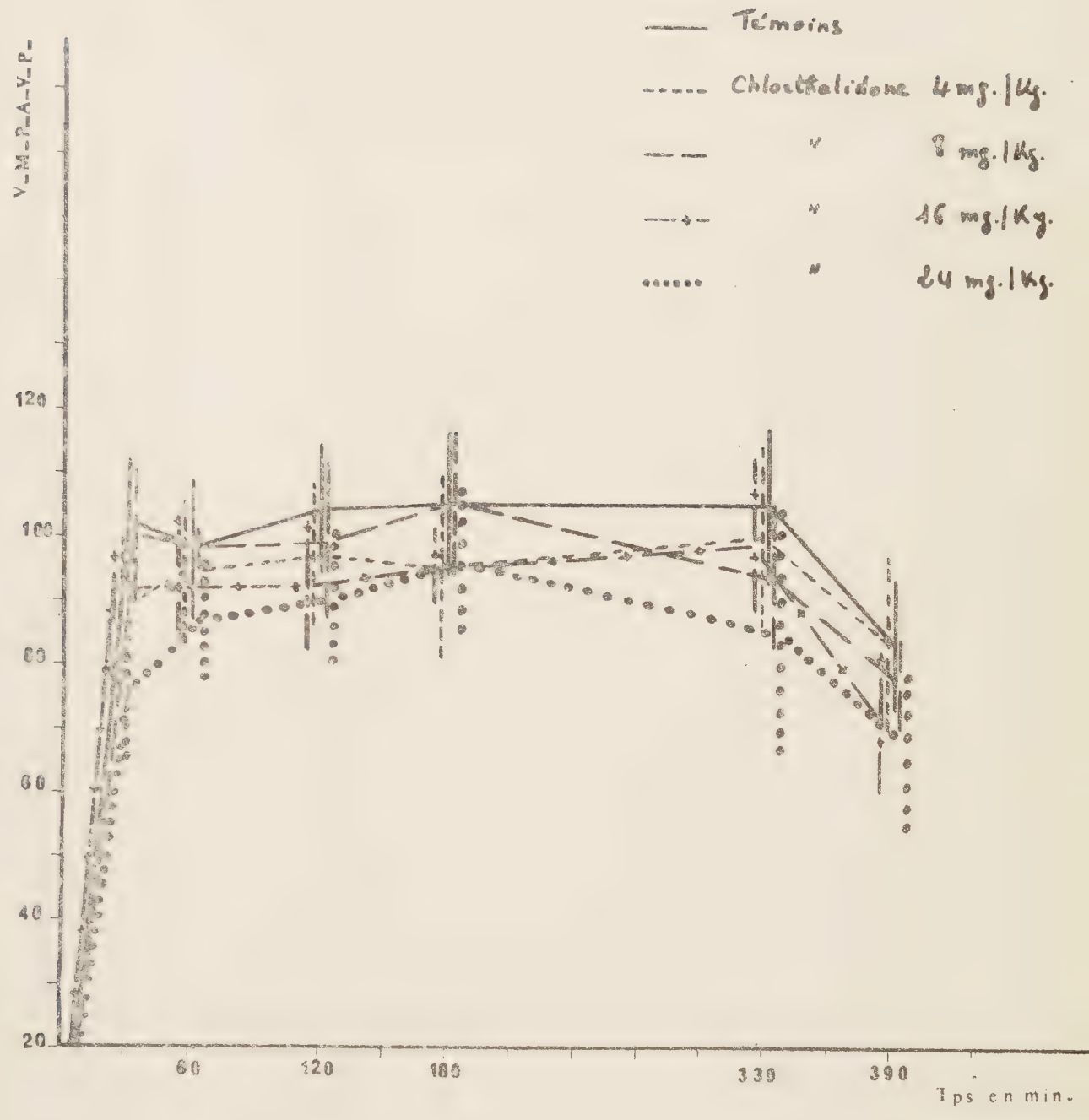


Fig.38. - Effet du chlorthalidone sur l'oedème à l'exsudat .

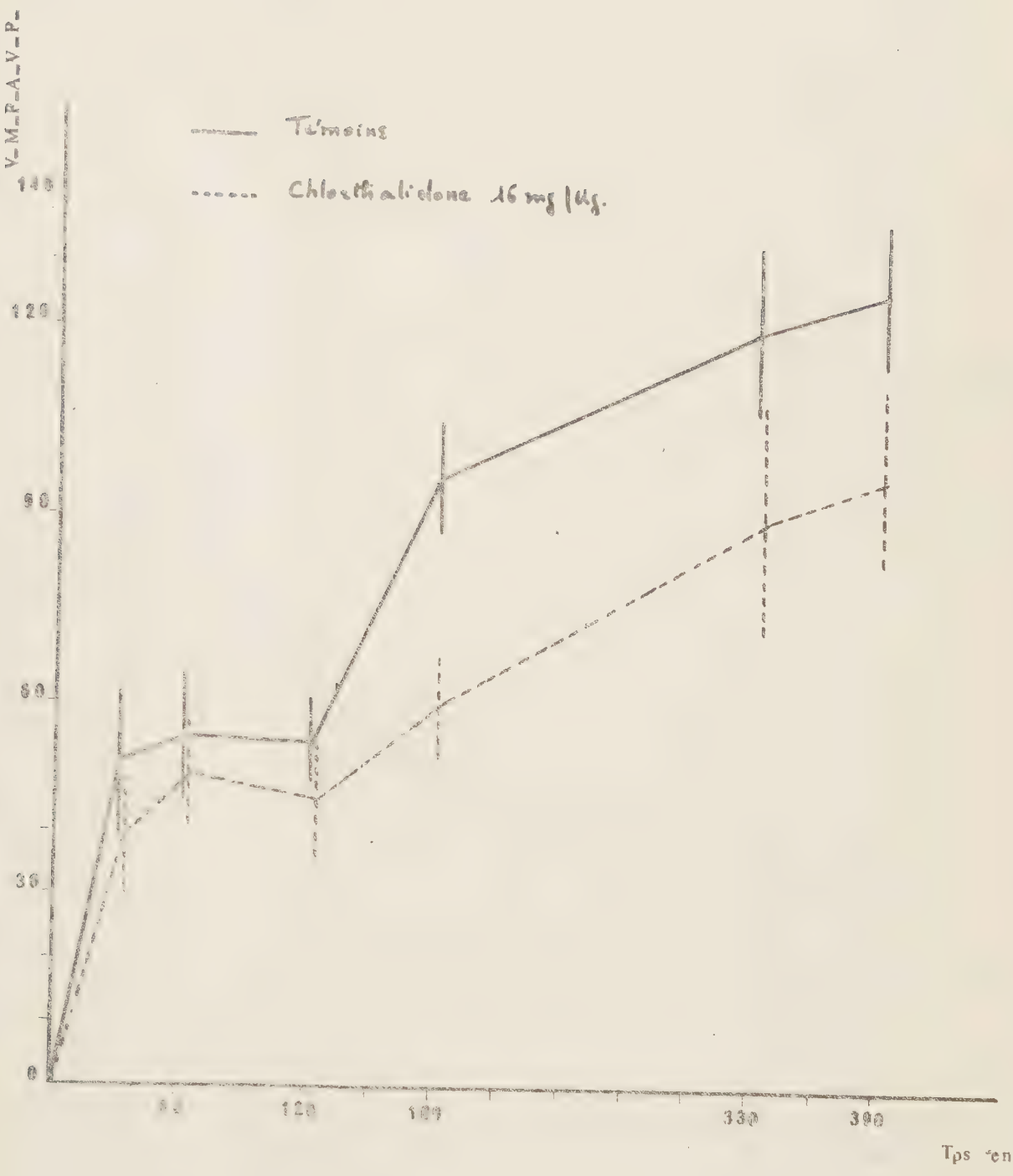


Fig.39. - Effet du chlorthalidone sur l'oedème à la carragénine .

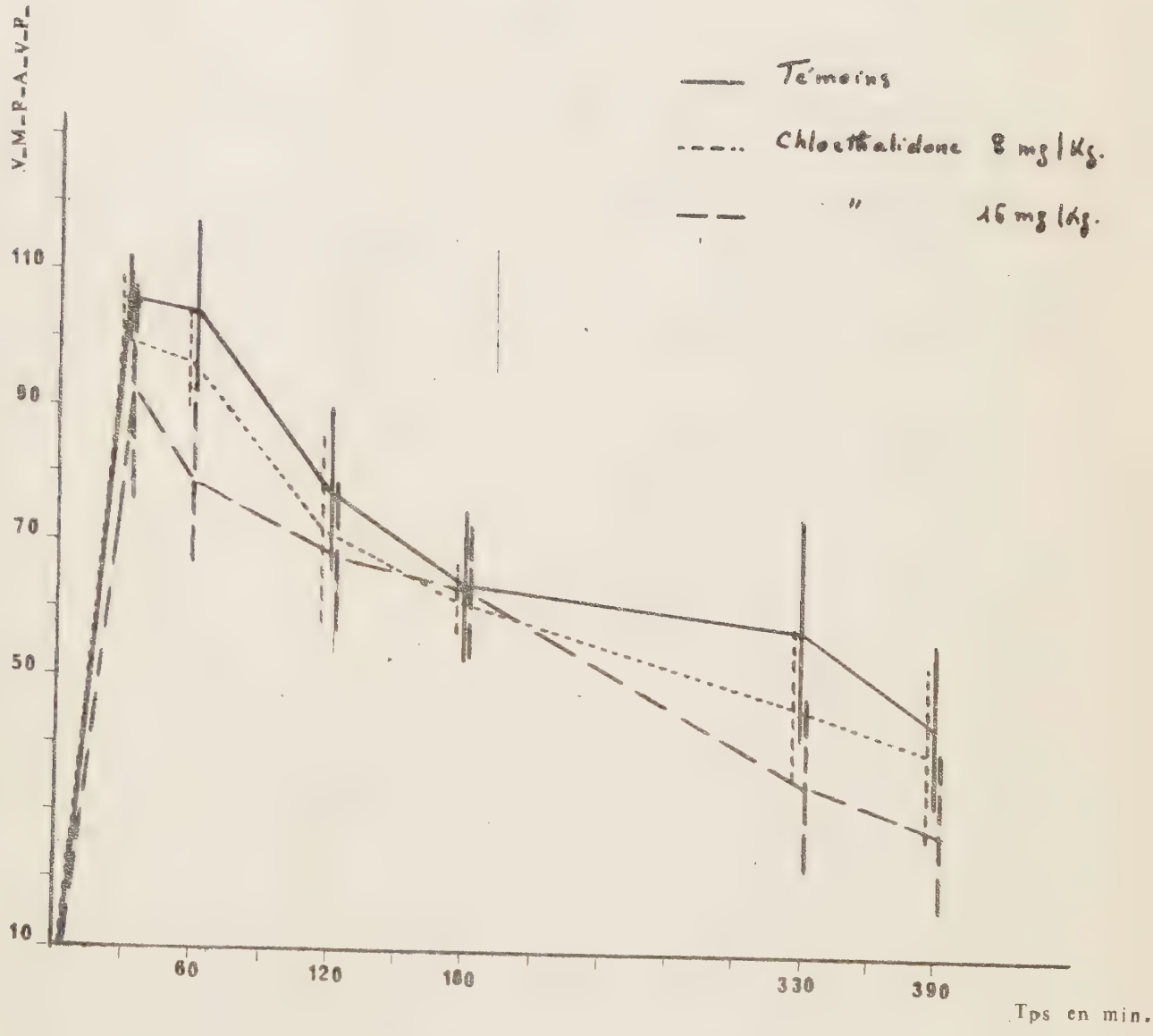


Fig.40. - Effet du chlorthalidone sur l'oedème au dextran .

une diminution de 25p.100 de cette augmentation, 60 minutes après l'injection du dextran. Cette action inhibitrice diminue ensuite (fig.40).

TABLEAU 16

Effet de la chlorthalidone sur l'oedème de la patte

Substances phlogogènes	Intervalle temps entre inj. méd. et subs. phlogogène	Nombre animaux	Doses administrées I P	POURCENTAGE D'INHIBITION Temps en minutes 30	60	180	330	3390	δ480
Exsudat	0	10							
	30 min.	10	4mg/kg	+ 14	+ 4	+ 10	+ 5	0	
	-	-	8 -	+ 2	0	+ 10	+11	+ 6	
	-	-	16 -	+ 15	+ 7	+ 10	+ 6	+ 13	
	-	-	24 -	+ 26	+11	+ 10	+20	+15	
Carragénine	0	10							
	30 min.	-	8mg/kg	+ 7	+ 5	+ 12	0	+ 2	+19
	-	-	16 -	+11	+ 6	+ 36	+30	+29	
Dextran	0	10							
	30 min.	-	8 -	+ 6	+ 7	+ 2	+11	+ 4	
	-	-	16 -	+14	+25	+ 1	+23	+16	

Conclusion: Si la dose de 8mg par kg de chlorthalidone est peu ou pas inhibitrice de l'inflammation provoquée par l'administration des 3 substances phlogogènes utilisées, l'action de 16mg par kg du médicament est différente: l'oedème provoqué par la carragénine est inhibé à 35p.100, 3 heures après son injection, l'oedème provoqué par le dextran est inhibé à 25p.100, 60 minutes après son injection. Seul l'oedème provoqué par l'exsudat n'est pas inhibé par la dose de 16mg non plus que par la dose de 24mg de chlorthalidone

3.4. - Discussion et conclusion

On peut conclure en remarquant que les diurétiques utilisés, c'est-à-dire le chlorthalidone et le furosémide auxquels il faut ajouter l'eau pure et le soluté isotonique étudiés sur l'oedème à l'exsudat, agissent surtout sur la 1ère phase du développement de la réaction inflammatoire à l'exsudat. Ces médicaments ont une action inhibitrice nette sur l'oedème à la carragénine lorsque les doses employées sont importantes. L'oedème au dextran est partiellement inhibé par le chlorthalidone mais ne réagit pas au furosémide. Ce dernier résultat est différent de celui obtenu par un autre expérimentateur (173), le furosémide étant employé à la dose de 40mg/kg et le chlorthalidone à la dose de 1,25mg/kg.

D'après les résultats obtenus, on peut dire que l'action anti-oedémateuse du furosémide sur l'oedème à l'exsudat et à la carragénine s'est révélé être supérieure à celle du chlorthalidone.

.../...

4 - Les antimitotiques

L'emploi des antimitotiques est basé sur le fait que ces médicaments inhibent la prolifération cellulaire et les réactions immunologiques, en dénaturant et en précipitant les nucléoprotéines, et également qu'ils diminuent la charge des plaquettes en sérotonine (71) (178).

Nous avons utilisé deux agents alcoylants: l'endoxan ou cyclophosphamide, et le mélphalan ou diaminophénylalanine.

Le diaminophénylalanine (572), dérivé de la moutarde à l'azote, inhibe la croissance des tumeurs par libération, après transposition moléculaire en milieu neutre ou alcalin, d'un ion chlore et formation d'un dérivé éthylénimonium cyclique, doué d'une importance biologique notable: il provoque des lésions biochimiques durables se traduisant par un effet cytostatique.

La cyclophosphamide (179) autre dérivé de la moutarde à l'azote, composé de faible toxicité, est anti-mitotique du fait de la présence d'un atome de phosphore à la molécule orientée vers le métabolisme des nucléoprotéides. Son action est grande sur les lymphocytes et plasmocytes qu'elle détruit sélectivement (178). La cyclophosphamide est utilisée dans le traitement de rhumatismes inflammatoires (71) (179)

.../...

Nous avons étudié, d'abord, l'action de l'antimitotique le moins toxique, la cyclophosphamide, sur le développement de la poche granulomateuse formée au contact d'adjuvant de Freund. Ce médicament inhibe d'ailleurs le développement de l'arthrite à adjuvant (205). Puis, nous avons étudié le pouvoir inflammatoire de l'exsudat de ces poches sur les tissus de la patte du rat. Enfin, nous avons fait agir le cyclophosphamide et l'alkéran sur la réaction inflammatoire des tissus de la patte du rat à la carragénine, au dextran, et l'exsudat ponctionné sur des rats non traités par un médicament.

4.1. - Action du cyclophosphamide sur le développement de la poche granulomateuse à adjuvant de Freund.

? Nous avons travaillé sur 37 rats Sherman mâles d'un poids de 250 à 300 grammes.

- Sur 30 rats, des poches à air ont été formées dans lesquelles nous avons injecté de l'adjuvant (2ml) et du cyclophosphamide (1,2mg par kg).

- 7 rats ont servi de témoins et n'ont pas reçu de cyclophosphamide dans les poches formées.

- Les deux jours suivants, les 3 groupes de 10 rats ont reçu, dans la poche granulomateuse en formation, la même dose de cyclophosphamide soit 1,2 mg par kg.

- Puis nous avons injecté, toujours dans la même cavité, la dose de 2mg par kg de l'antimitotique à 20 des 30 rats, ceci pendant 4 jours consécutifs.

- Le 8ème jour, les 37 rats survivants ont été ponctionnés.

.../...

Observation des granulomes: Nous avons inscrit dans le tableau 17 le résultat de nos observations.

TABLEAU 17

Action du cyclophosphamide sur le développement de la poche granulomateuse à adjuvant de Freund.

Observation / Lésions relevées dans	2ème jour Après formation de la poche				5ème jour Après formation de la poche				8ème jour Après formation de la poche			
les cages numéro	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Poches granulomateuses importantes	8	6	9	7	4	4	7	5	3	4	7	5
Poches granulomateuses réduites	I	I	I	0	3	2	3	2			2	2
Granulome formant nodule					I				4	I	I	
Inhibition complète de la réaction inflammatoire	I	3			2	4			3	4		

CAGE I et II : 7 jours de traitement: 1,2mg par kg.pendant 3 jours
2 mg par kg.pendant 4 jours

CAGE III : 3 jours de traitement - 1,2 mg par kg

CAGE IV : témoins

Remarque: 2 des rats ayant subi le traitement à l'endoxan 7 jours d'affilée, sont morts après avoir présenté un amaigrissement important et des hémorragies nasales.

L'action du cyclophosphamide sur le développement des poches granulomateuses est rapide. Dès le deuxième jour de traitement, 4 des 30 rats traités par l'antimitotique ne portent plus de poche à air et chez 3 rats les poches ont une taille moins importante que celles des autres rats traités et des rats témoins. Cette inhibition du développement de la poche granulomateuse se poursuit de façon importante chez les rats qui subissent encore le traitement par l'antimitotique. C'est ainsi que le 5ème jour, 2 autres rats ne portent plus de granulome apparent; de plus, un rat ne présente qu'un granulome extrèmement réduit et dur, et 5 rats portent des poches granulomateuses de petite taille par rapport aux poches des rats témoins. Chez les rats témoins et chez les rats qui ne subissent plus de traitement par la cyclophosphamide, on observe également la réduction de volume de, respectivement, 2 et 3 poches. Le 8ème et dernier jour de l'observation, avant de ponctionner le liquide inflammatoire, dont nous devons essayer le pouvoir phlogogène, 7 des rats traités pendant 7 jours par l'antimitotique ne portent plus de granulome, 5 autres rats présentent, à la place de la poche, un nodule fibreux et dur, et 7 rats présentent encore des poches de taille comparable à celles trouvées sur les rats témoins.

Nous avons noté également que l'un des rats ayant reçu pendant 3 jours le cyclophosphamide porte un nodule à la place d'une poche granulomateuse, que 2 rats présentent des poches de taille réduite et 7 rats des poches de taille comparable à celles des rats

.../...

témoins. De plus, il faut signaler que 2 des 7 rats témoins présentent des poches de volume réduit.

4.2. - Action du cyclophosphamide sur le pouvoir phlogogène de l'exsudat

4.2.1. - Processus expérimental.

Nous avons ponctionné l'exsudat, qui était hémorragique, chez les rats ayant reçu du cyclophosphamide et nous l'avons injecté à 3 groupes de 10 rats Sherman mâles de 250 grammes environ (fig.41a)

TABLEAU 18

Pouvoir phlogogène du liquide d'exsudat ponctionné dans les poches granulomateuses traitées au cyclophosphamide.

Nombre de jours de traitement des poches	Concentration en protéines totales		Pourcentage d'inhibition						
			Temps en minutes						
	Avant dilution	Après dilution	30	60	90	150	210	300	360
0	53g/l								
3 jours	36g/l		+38	+37	+30	+24		+24	+13
8 jours	45g/l		+26	+18	+ 5	+11		+15	+ 6
0	56g/l		-20	-29	-27		-23	-26	-26
0	56g/l	32g/l							
3 jours	32g/l		0	+ 2	-16		-23	- 3	- 8
8 jours	44g/l	32g/l	-10	- 7	-19		-14	+ 3	- 5

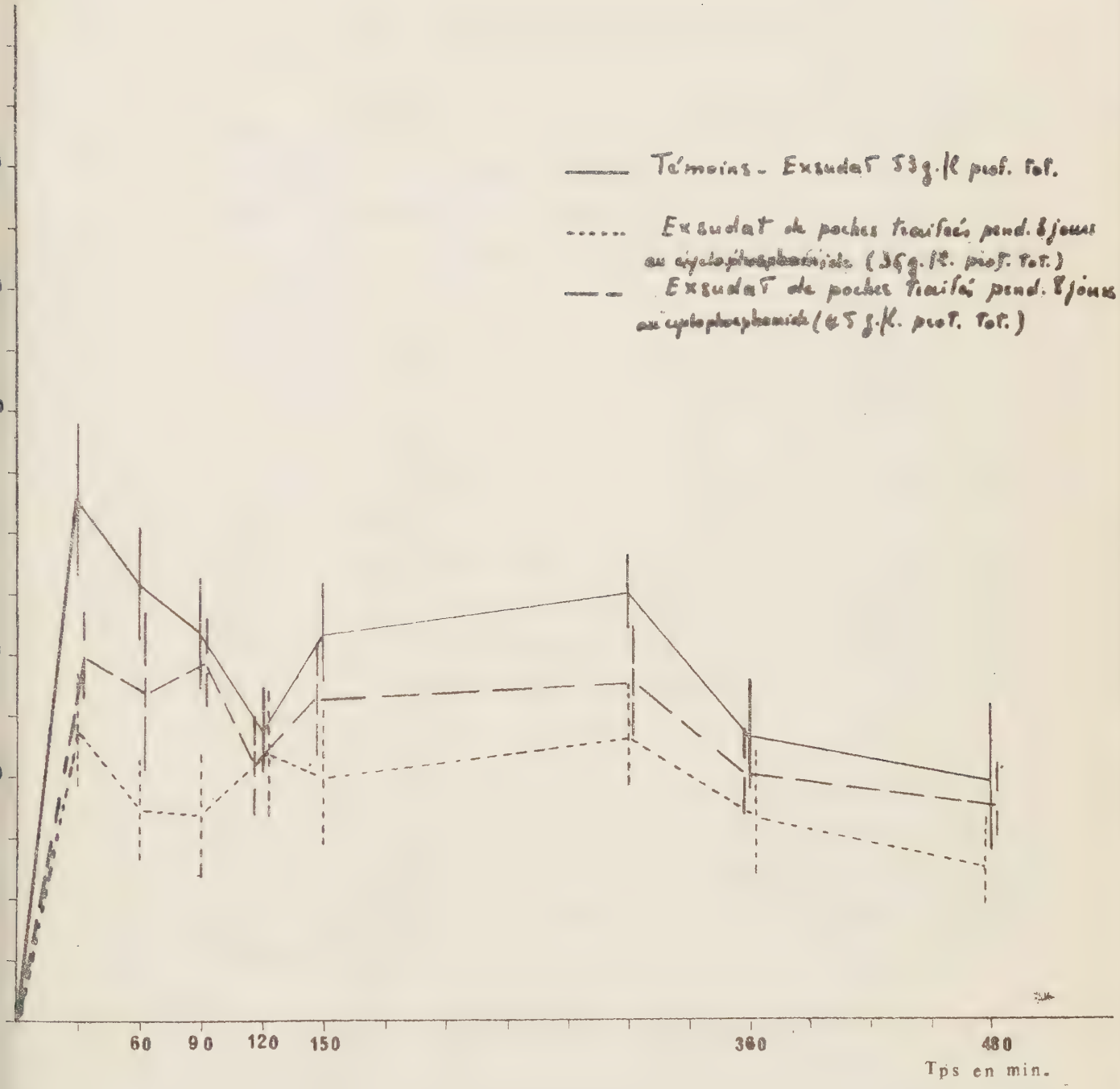


Fig.41a. – Effet du cyclophosphamide sur l'oedème à l'exsudat .

4.2.2. - Résultats et commentaires

L'exsudat prélevé sur des rats traités pendant trois jours à raison de 1,2mg par kg et par jour, comme on peut le voir dans le Tableau 18, donne un pourcentage d'augmentation beaucoup plus faible que l'exsudat extrait de poches granulomateuses traitées pendant 8 jours, à raison de 1,2 mg par kg pendant 3 jours, puis 2mg par kg pendant 4 jours. Cette différence de résultats entre les pourcentages de volume des pattes- 15 à 20p.100 pendant les 90 premières minutes de l'observation, puis 10p.100 ensuite - peut être due à l'écart de concentration en protéines observé dans les deux sortes de poches: 45 g. par litre pour le premier liquide inflammatoire, 36 g. par litre pour le second. De plus, la réaction inflammatoire à l'exsudat prélevé sur des rats non traités s'est révélée supérieure aux précédentes. Ce liquide contient 53g. par litre de protéines.

Nous avons repris cette expérience en suivant le même protocole expérimental afin de savoir si les différences de résultats sont bien dues à des différences de concentration en protéines des substances phlogogènes injectées.

4.2.3. - Processus expérimental

Pour cela nous avons constitué des poches granulomateuses sur 40 rats. Les poches granulomateuses traitées par le cyclophosphamide, au nombre de 30, et les poches non traitées, au nombre de 10, ont été

.../...

ponctionnées 8 jours après leur formation.

L'exsudat hémorragique, prélevé sur les 10 rats traités pendant trois jours avec 1,2mg par kg et par jour, contient 32g. par litre de protéines totales. L'exsudat,hémorragique également, ponctionné dans les poches granulomateuses des 20 rats traités pendant 7 jours à raison de 1,2mg par kg de cyclophosphamide pendant 3 jours, puis 2mg par kg de l'antimitotique pendant 4 jours, contient 44 g par litre de protéines Nous avons ramené cette concentration à 32 g. par litre en diluant l'exsudat avec du soluté salin isotonique au NaCl.

L'exsudat non hémorragique, obtenu à partir des poches granulomateuses des rats non traités, contient 56g. par litre de protéines. Pour pouvoir comparer l'action phlogogène de cet exsudat à celle des exsudats ponctionnés sur les rats traités par le cyclophosphamide, nous l'avons dilué pour que sa concentration en protéines totales soit de 32g. par litre.

Nous avons utilisé 40 rats Sherman femelles d'un poids de 170-200 grammes, que nous avons répartis en 4 groupes de 10 rats chacun.

- le premier groupe reçoit 0,5ml d'exsudat, provenant de poches granulomateuses non traitées par le cyclophosphamide, dans l'aponévrose de la plante de la patte.
- le second groupe reçoit 0,5 ml du même exsudat dilué à 32g. par litre.

.../...

- Au troisième groupe, nous injectons 0,5ml d'exsudat prélevé dans les poches granulomateuses traitées pendant 3 jours par 1,2 mg par kg de cyclophosphamide.

- le quatrième groupe reçoit 0,5ml d'exsudat, prélevé chez les rats traités pendant 7 jours avec l'antimitotique, et dilué à 32 g. par litre.

Les résultats obtenus ont été traduits sur le graphique 41b et reportés dans le tableau 18.

4.2.4. - Résultats et commentaires

Les courbes tracées à l'aide des V.M.A.V.P. o obtenues chez les rats du 1er et 2ème groupe présentent un écart d'environ 25 p.100 pendant toute la durée de l'observation. Les deux courbes sont presque parallèles et l'oedème est moins important lorsque l'exsudat est dilué. De même, les deux courbes, tracées à l'aide des V.M.P.A.V.P. obtenues chez les rats du 2ème et 3ème groupe ayant reçu deux exsudats contenant la même quantité de protéines, sont peu différentes l'une de l'autre. Mais, par contre, elles sont différentes de celle qui se rapporte à l'exsudat dilué prélevé sur les rats témoins.

C'est ainsi que, dès la 90ème minute d'observation, un écart de près de 15p.100 sépare ces deux courbes de la troisième et se maintient pendant 2 heures avant de diminuer et de devenir très faible ou nul.

.../...

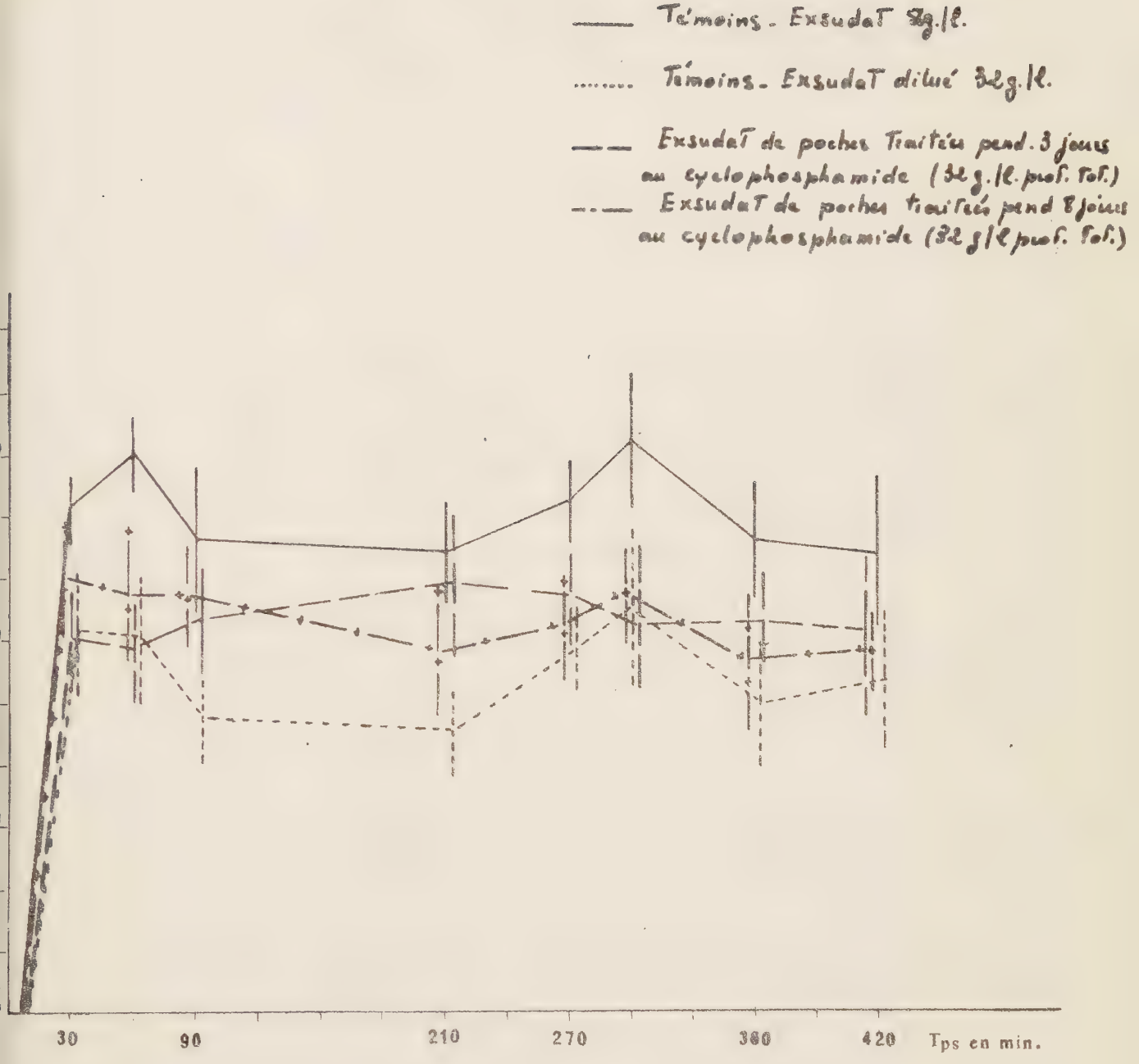


Fig.4Ib. – Oedèmes provoqués par l'injection d'exsudats ponctionnés dans des poches granulomateuses traitées par du cyclophosphamide .

4.2.4. - Conclusion: L'exsudat prélevé sur des rats ayant reçu du cyclophosphamide s'est montré plus inflammatoire que l'exsudat obtenu sur des rats non traités.

Le cyclophosphamide, administré à l'intérieur des poches granulomateuses, et dès leur formation, a pour effet:

1°) - d'agir sur l'état général des animaux, les téguments décolorés, la faiblesse des rats survivants ainsi qu'une miction d'urines sanglantes dénotent une toxicité très importante du médicament qui passe au travers des parois des poches granulomateuses pour se répandre dans l'organisme des animaux.

2°) - d'inhiber le développement des poches granulomateuses. Cette action est beaucoup plus importante lorsque l'antimitotique est administré pendant les 7 jours que dure le traitement.

3°)-de rendre le liquide hémorragique de par son action sur la formation des parois des vaisseaux néoformés.

4°)-de diminuer la concentration en protéines de l'exsudat, même s'il n'est administré que les 3 premiers jours du développement des poches.

Il a été démontré que les antimitotiques normalisent en partie le taux des protéines plasmatiques trouvées dans l'inflammation produite par l'injection

.../...

d'adjuvant de Freund (433), ce qui explique que le taux des protéines formées dans les poches granulomateuses au contact de l'adjuvant soit diminué notablement: 32 g. et 44g. au lieu de 56 g.

5°) - de diminuer l'exsudation du liquide inflammatoire lorsqu'il est administré 7 jours d'affilée ce qui provoque une relative concentration des protéines.

6°) - d'augmenter, à concentration protéique égale, le pouvoir inflammatoire des liquides d'exsudat aussi bien chez les rats traités les 3 premiers jours de la formation des poches que pendant les 7 jours. Cette augmentation du pouvoir phlogogène peut être due au fait que ces exsudats sont hémorragiques La présence d'hémoglobine serait la cause d'une réaction inflammatoire augmentée de la part des tissus de la patte.

4.3. - Action du cyclophosphamide et du diaminophénylalanine sur l'oedème de la patte.

4.3.1. - Action de ces deux substances sur l'inflammation de la patte provoquée par l'exsudat (fig.42).

De l'exsudat est injecté, 30 minutes après administration intra-péritonéale de cyclophosphamide et de diaminophénylalanine, à trois groupes de 10 rats Sherman, la dose administrée étant pour chacun des médicaments de 2 mg. par kg.

.../...

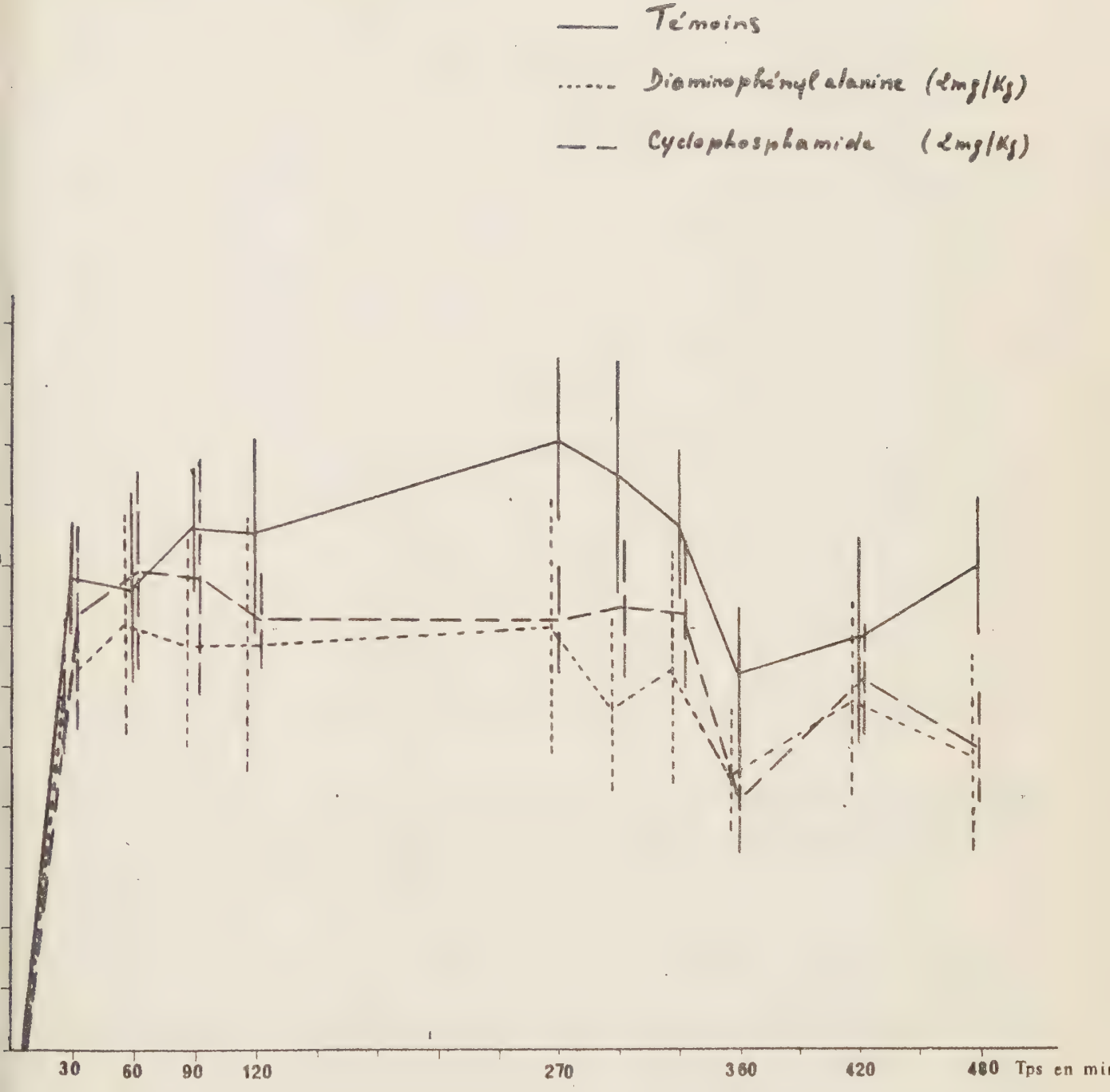


Fig.42. - Effet du cyclophosphamide et du diaminophénylalanine sur l'oedème à l'exsudat .

L'action inhibitrice du cyclophosphamide et du diaminophénylalanine sur le développement de l'oedème ne se fait nettement ressentir que deux heures après l'injection de la substance phlogogène La V.M.P.A.V.P. est alors inférieure de 20p.100 environ à celle obtenue avec les rats non traités. Cette inhibition augmente jusqu'à la 5ème heure. Elle atteint alors 35p.100 lorsque les animaux ont été traités par le diaminophénylalanine, et 25p.100 lorsque c'est le cyclophosphamide qui a été utilisé pour le traitement. Elle diminue ensuite sans disparaître complètement (tableau 19). Il est intéressant de relever que les résultats obtenus avec le cyclophosphamide sont moins disparates que ceux obtenus avec le diaminophénylalanine. Avec la première drogùe, les écarts réduits sont le plus souvent supérieurs à 15, alors qu'avec la seconde drogue, ces écarts ne sont supérieurs à 15 que lors des 3 premières mesures.

4.3.2. - Action du cyclophosphamide et du diaminophénylalanine sur l'oedème provoqué par l'injection de carragénine (fig.43).

Alors que le cyclophosphamide (2mg par kg) a une action inhibitrice très faible sur l'oedème qui se développe après injection de 0,3ml de carragénine, l'action inhibitrice du diaminophénylalanine (2mg par kg) est beaucoup plus importante, dès la deuxième heure, elle est de 13p.100 avec le cyclophosphamide et de 18p.100 avec le diaminophénylalanine. La différence d'action des deux médicaments augmente encore, et 4 heures et demie après l'injection de la substance phlogogène, l'inhibition de l'oedème est de 50p.100

.../...

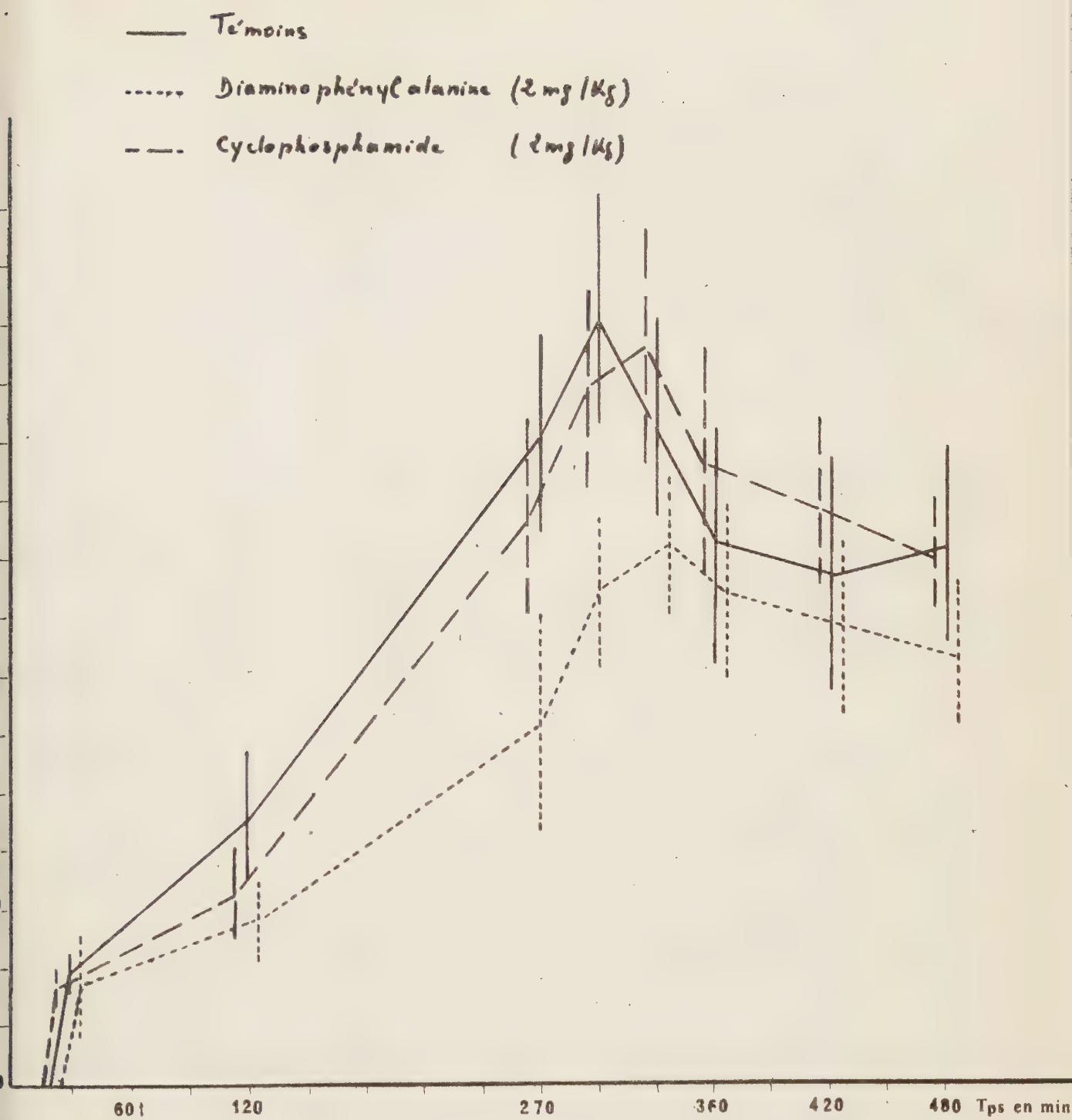


Fig.43. - Effet de cyclophosphamide et du diaminophénylalanine sur l'oedème à la carragénine .

avec le diaminophénylalamine, alors qu'il n'est que de 10p.100 avec le cyclophosphamide. L'action du diaminophénylalanine diminue ensuite alors que l'action du cyclophosphamide devient nulle, l'oedème des rats traités par cette dernière substance devenant même supérieur à celui des animaux non traités (Tableau 19)

TABLEAU 19

Effet du cyclophosphamide et du diaminophénylalanine

Substances utilisées	Doses injectées I.P.	Nombre d'animaux	Pourcentage d'inhibition temps en minutes						
			30	120	270	300	330	360	420
Exsudat		10							
Cyclophosphamide	2mg/kg	10	+18	+18	+31	+38	+24	+16	+10
Diaminophénylalanine	2mg/kg	10	+ 6	+14	+30	+22	+15	+21	+ 7
Carragénine		10							
Cyclophosphamide	2mg/kg	10	+ 2	+13	+13	+12	-12	-14	-21
Diaminophénylalanine	2mg/kg	10	+ 2	+18	+50	+47	+22	+7	+ 9

4.3.3. - Conclusion: Les deux substances anti-mitotiques utilisées dans cet essai, le cyclophosphamide et la diaminophénylalanine, ont, en plus de l'action cytostatique et anti-exsudative notée précédemment, un effet anti-oedémateux très net sur l'oedème à l'exsudat, l'oedème à la carragénine étant surtout sensible à la diaminophénylalanine. Cette action anti-inflammatoire des anti-mitotiques a été signalée d'ailleurs par différents auteurs (417) (433) (579) aussi bien sur la réaction inflammatoire immédiate que sur la réaction inflammatoire retardée produite par l'injection d'adjuvant de Freund. L'inhibition de la réponse précoce des mononucléaires à un irritant en serait la cause, le nombre de ces cellules étant d'ailleurs notablement réduit dans l'exsudat inflammatoire après traitement par anti-mitotique (252).

5 - Etude de l'action des Sympatholytiques.

En plus de leur action inhibitrice sur l'adrénaline intrinsèque et extrinsèque, les sympatholytiques ont été signalés comme ayant une action marquée sur l'inflammation aiguë, sans toutefois inhiber la formation du tissu de granulation (232).

Nous avons jugé intéressant d'étudier l'action de certaines de ces substances sur les trois oedèmes différents que provoquent l'exsudat, la carragénine et le dextran.

.../...

5.1. - Action des sympatholytiques exerçant leurs effets au niveau de l'effecteur α.

Nous avons utilisé comme médicaments bloquant les effets stimulants de l'adrénaline sur les récepteurs α : la yohimbine, la corynanthine, l'ergotamine, la dihydro-ergotamine, la tolazoline, la phentolamine.

5.1.1. - Action de la yohimbine et de la corynanthine.

La yohimbine, principal alcaloïde du Pausimystalia yohimbe, qui, entre autres actions, rappelons-le, inverse les effets hypotenseurs de l'adrénaline, supprime, sans les inverser, les effets de la stimulation des nerfs splanchniques (146), et à fortes doses agit, tout particulièrement, sur les vaisseaux de la peau et des muqueuses en les dilatant; c'est un des premiers antagonistes de la 5 - hydroxy-tryptamine connus. Il n'est pas capable de provoquer la déplétion en sérotonine comme la réserpine et les autres alcaloïdes du Rauwolfia déserpidine et riscinnamine, mais il inhibe réversiblement la vaso-constriction induite par la sérotonine (236) (445) (605). La yohimbine antagonise certaines réactions inflammatoires comme l'oedème provoqué par la formaldéhyde et la 5-hydroxy-tryptamine (407).

La corynanthine, principal alcaloïde du pseudo-cinchona africana, est un isomère de l'yohimbine. Son action sympatholytique est 5 à 10 fois moindre que celle de l'yohimbine.

.../...

La yohimbine et la corynanthine étant très peu solubles dans l'eau, nous avons choisi, comme solvant une solution alcoolique: 10mg de substance sont dissouts dans 3ml d'alcool à 90°, auxquels on ajoute la quantité d'eau nécessaire pour obtenir 100ml de solution.

Le solvant a été administré aux animaux témoins l'alcool pouvant avoir une action anti-inflammatoire par lui-même -(74).

Les injections du solvant et des solutions ont été faites intra-péritonéalement, 30 minutes, 13 et 24 heures avant l'administration de la substance phlogogène.

Les pourcentages d'inhibition sont reportés dans le Tableau 20.

5.1.1.1. - Effet de ces deux alcaloïdes sur l'oedème à l'exsudat

- Administration 30 minutes avant l'injection du liquide phlogogène.

La yohimbine s'étant révélée inactive à la dose de 0,05mg par kg (fig.44a), nous avons injecté des quantités plus importantes de cette substance. Des doses de 0,2 - 0,4 - et 0,8mg par kg de poids inhibent notablement la réaction inflammatoire provoquée par l'injection de 0,5ml de liquide d'exsudat dans l'aponévrose plantaire de la patte du rat. Les résultats ont été traduits sur le graphique 44 b.

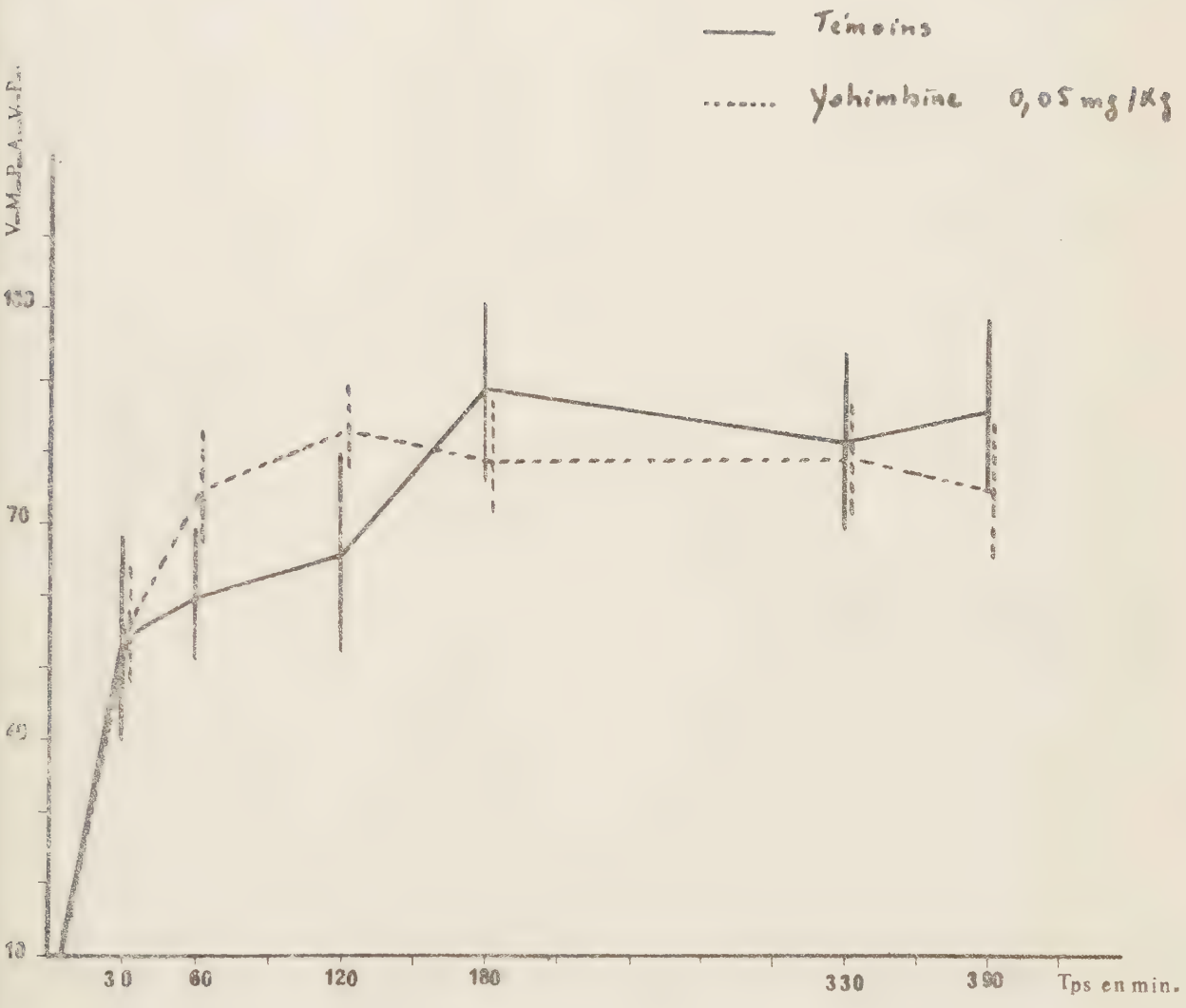


Fig.44a. - Effet anti-oedémateux de la yohimbine injectée 30 minutes avant l'exsudat .

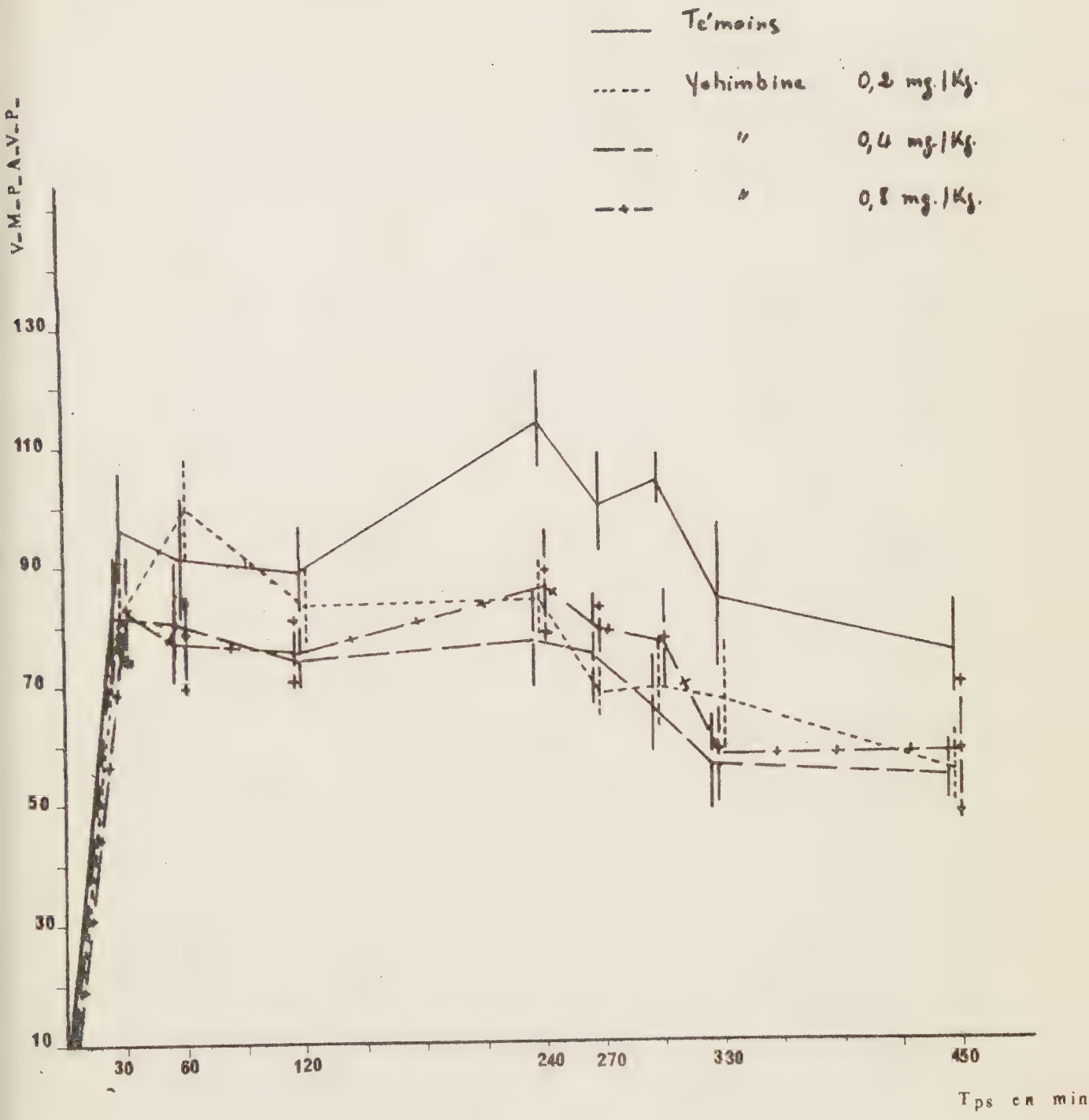


Fig.44b. - Effet anti-oedémateux de la yohimbine injectée 30 minutes avant l'exsudat .

Lorsque la dose administrée est de 0.2mg par kg, l'oedème se développe normalement pendant les deux premières heures de l'observation puis devient ensuite inférieur de 30p.100 à l'oedème obtenu chez les rats non traités.

Pour ces doses de 0,4 et 0,8 mg par kg, l'inhibition de la réaction inflammatoire est immédiate (10 à 15 p.100) quoique peu importante. Elle augmente dès la 2ème heure (30 à 35p.100) et se maintient pendant une heure et demie, étant encore de 20p.100 en fin d'observation.

La corynanthine a eu une action différente de celle de la yohimbine sur la réaction inflammatoire (fig.45). La dose de 0,2mg par kg semble inhiber l'oedème, 3 heures après l'injection de la substance phogogène.La V.M.P.A.V.P. est de 70 ± 14p.100, au lieu de 89 ± 12 p.100 chez les rats témoins. Cet écart diminue ensuite. D'après ces résultats, le pouvoir anti-inflammatoire de 0,2mg par kg de corynanthine est inférieur à celui de la même quantité de yohimbine. Contrairement à l'action anti-oedémateuse de 0,2mg par kg de corynanthine, 0,8mg par kg du même produit ne paraît avoir aucune action sur l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat si ce n'est une légère exacerbation de la réaction inflammatoire, surtout 5 heures et demie après l'injection de la substance phlogogène où l'oedème est de 18p.100 supérieur à celui obtenu chez les rats non traités.

..../...

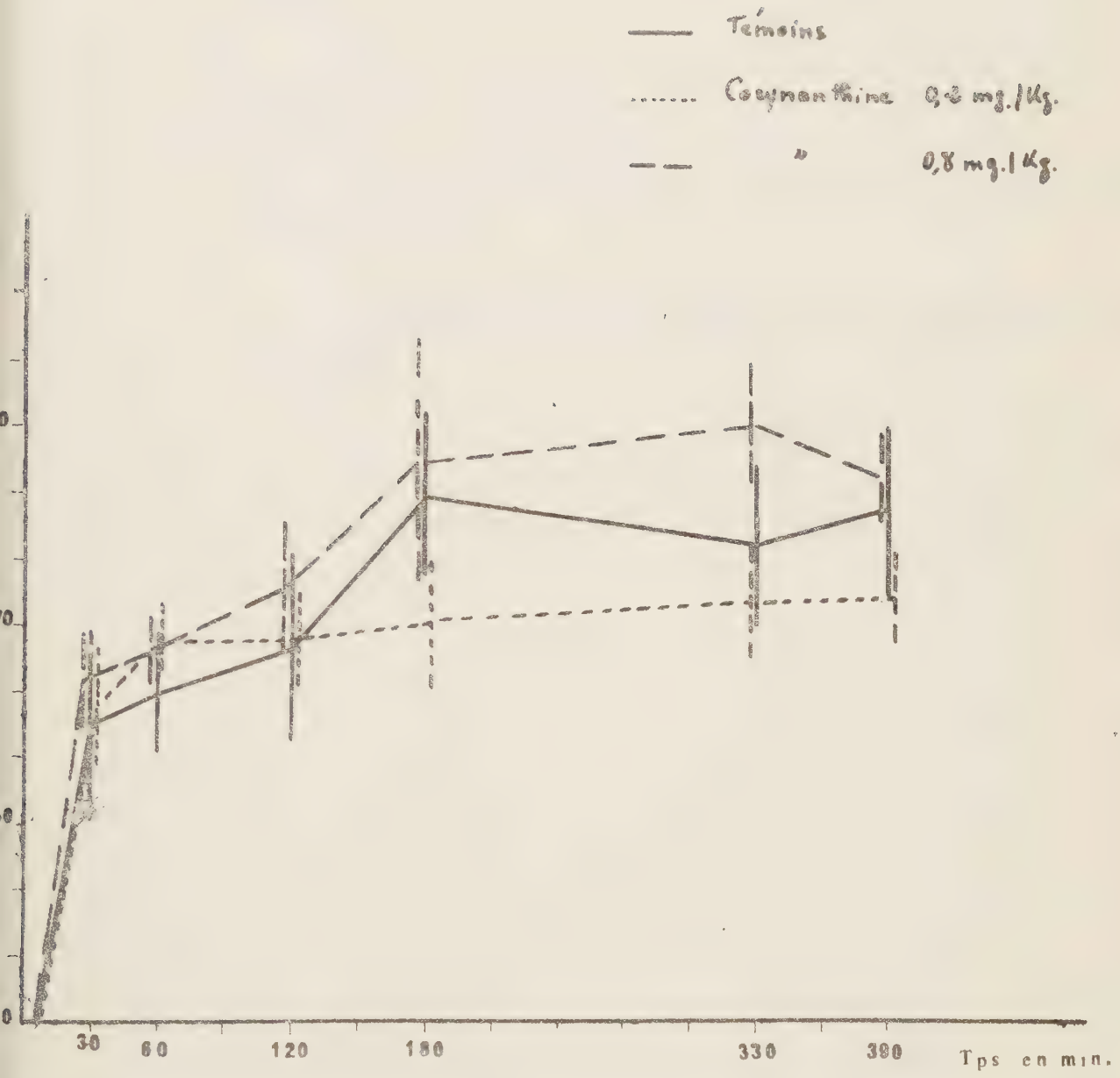


Fig.45. - Effet anti-oedémateux de la corynanthine injectée 30 minutes avant l'exsudat .

- Administration 13 heures avant l'injection exsudat

L'administration de 0,2 et 0,4 mg par kg de yohimbine, de même que de 0,2 et 0,4mg par kg de corynanthine, 13 heures avant l'injection d'exsudat, n'a pas provoqué de variations significatives.de l'oedème (fig.46 et 47)

- Administration 24 heures avant l'injection de l'exsudat.

L'injection intra-péritonéale de 0,2 - 0,4 et 0,8 mg par kg de yohimbine, 24 heures avant l'exsudat, n'a pas eu d'action sur l'inflammation des tissus (fig.48)

.../...

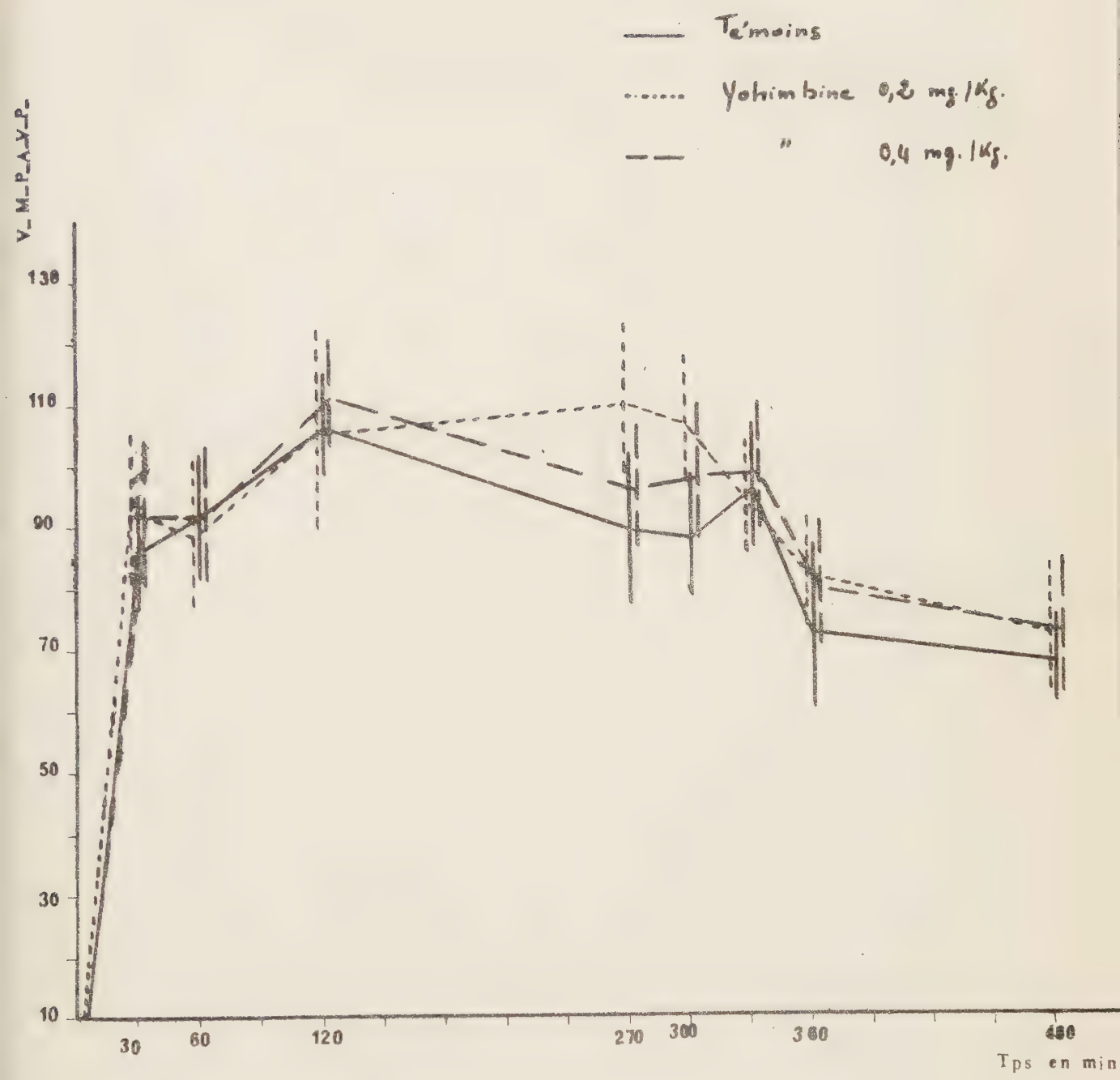


Fig.46. - Effet anti-oedémateux de la yohimbine injectée 13 heures avant l'exsudat .

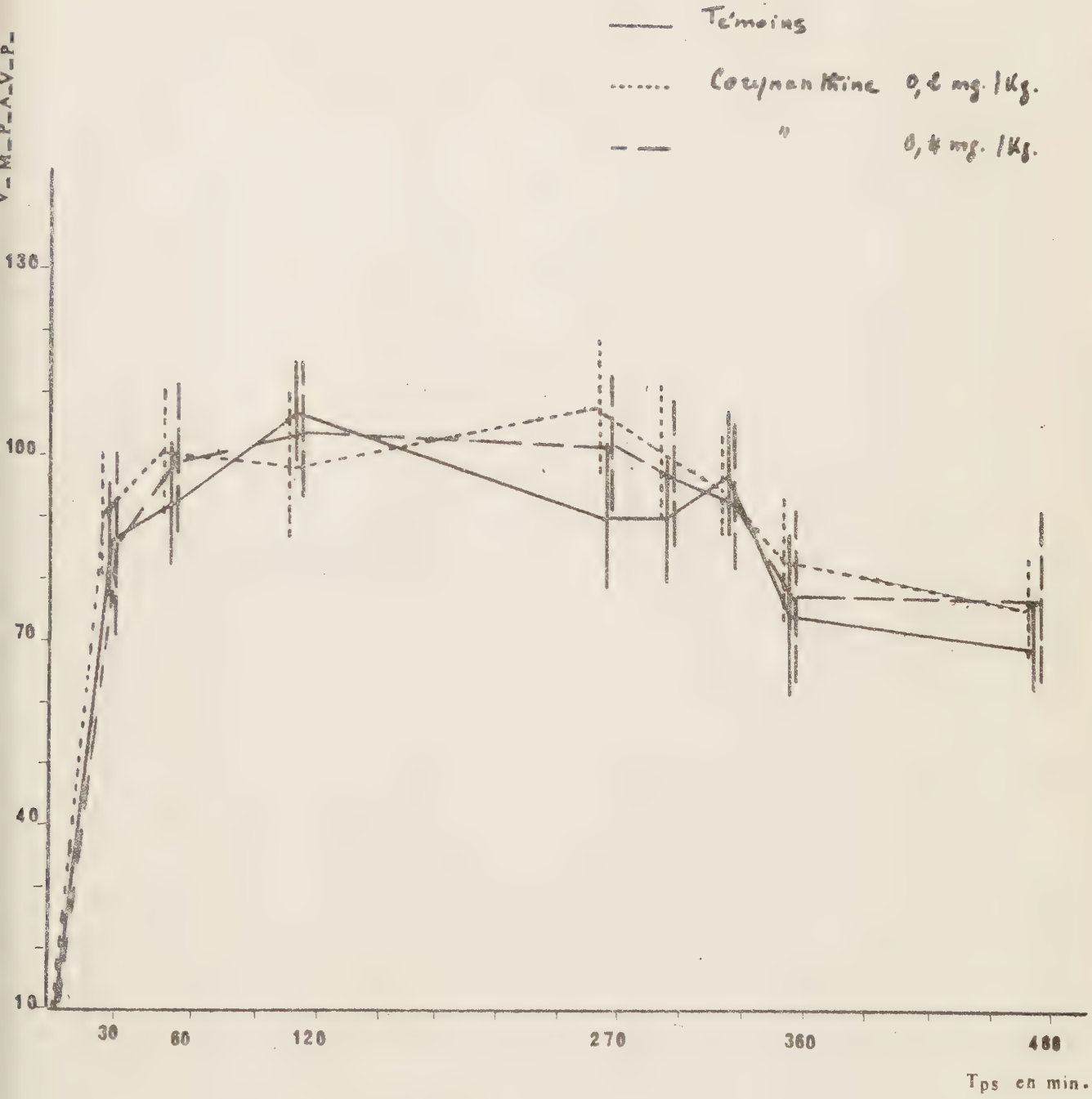


Fig.47. - Effet anti-oedémateux de la corynanthine injectée 13 heures avant l'exsudat .

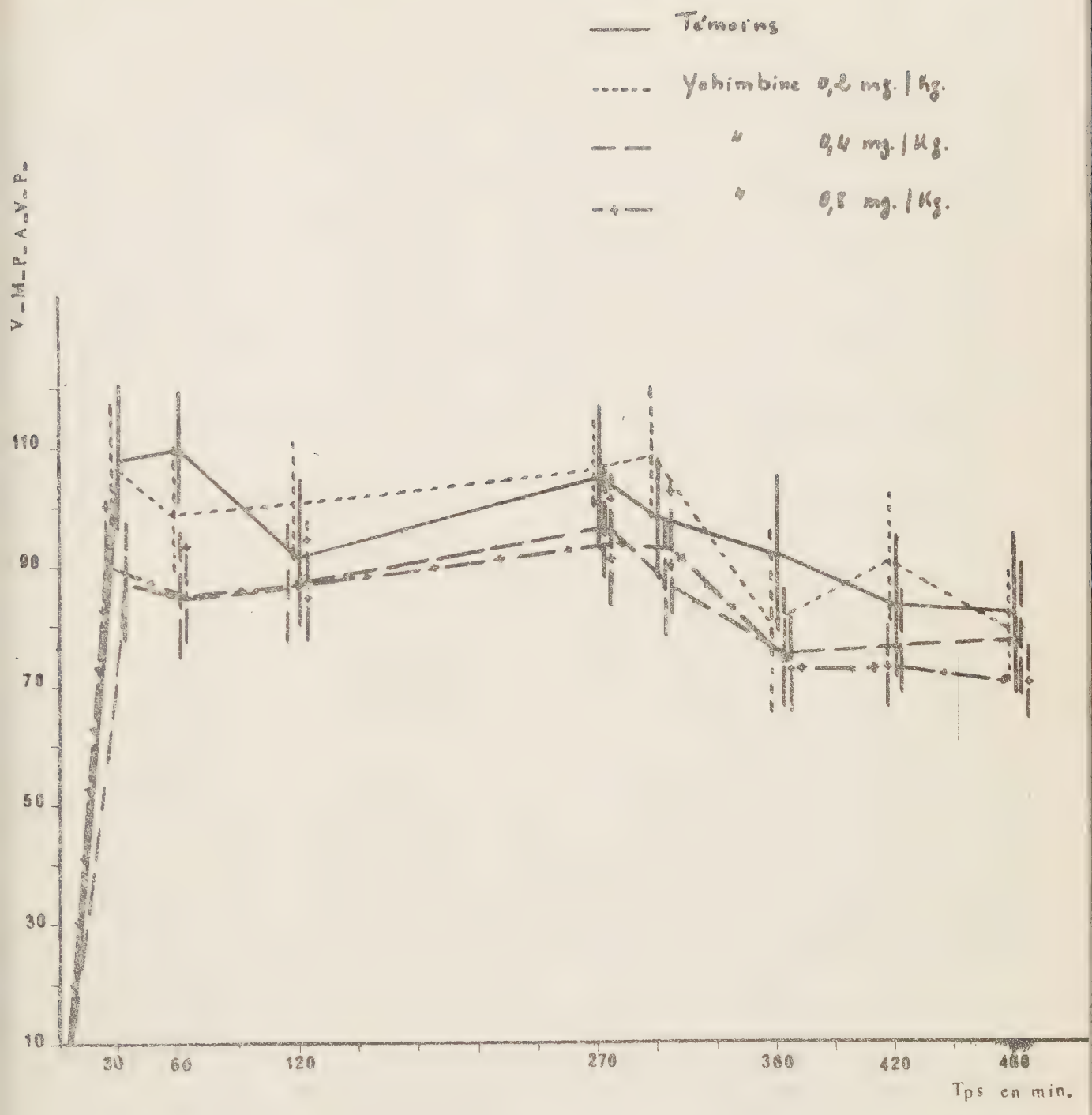


Fig.48. - Effet anti-oedémateux de la yohimbine injectée 24 heures avant l'exsudat .

corynanthine sur l'oedème de la patte à l'exsudat

Substance utilisée	Intervalle de temps entre inj. méd. et exsudat	Doses injectées I.P.	Nombre de rats	Pourcentage d'inhibition — Temps en minutes									
				30	60	120	240	270	300	330	450	480	
Yohimbine	30 min.	0	10										
	-	0,05mg/kg	-	- 1	-17	-17				+ 2	+12		
	-	0,2 -	-	+15	- 8	+ 6	+30	+32	+35	+17	+21		
	-	0,4 -	-	+15	+12	+15	+37	+25	+38	+28	+21		
	-	0,8 -	-	+14	+16	+14	+28	+21	+27	+27	+17		
	13heures	0	12										
	-	0,2mg/Kg	-	- 7	+ 3	+ 1		-20	-19	+ 2	- 5		
	-	0,4 -	-	- 6	0	- 5		- 7	-10	- 3	- 5		
	24heures	0 -	-										
	-	0,2mg/Kg	-	+ 1	+11	- 9		- 2	-11			- 2	
	-	0,4 -	-	+21	+25	+ 4		+ 8	+10			- 4	
	-	0,8 -	-	+18	+25	+ 4		+11	+ 5			-12	
Corynanthine	30 min.	0	10										
		0,2mg/kg	-	- 3	- 8	- 1				+ 9			
		0,8 -	-	- 6	- 6	- 9				+18			
	13heures	0	-										
		0,2mg/kg	-	- 4	- 8	+ 9		-18	-12	+ 2	- 6		
		0,4 -	-	+ 1	- 7	+ 3		-12	- 8	+ 5	- 8		

5.1.1.2. - Effet de la yohimbine et de la corynanthine sur l'oedème à la carragénine (Tableau 21)

- Administration 30 minutes avant l'injection de la substance phlogogène.

Les doses de 0,4 et 0,8mg par kg de yohimbine n'ont aucun effet statistiquement significatif sur l'oedème (fig.49), de même que les doses de 0,2 et 0,4mg par kg de corynanthine (fig.50). Seule la dose de 1,6mg par kg de ce dernier médicament provoque une réduction de l'oedème d'environ 20p.100 à partir de la 3ème heure qui suit l'injection de la substance phlogogène. Mais, les écarts réduits calculés pour les V.M.P.A.V.P. des rats traités et non traités étant compris entre 18 et 20p.100, les résultats obtenus ne peuvent être considérés comme une inhibition nette de l'oedème.

- Administration 13 heures avant l'injection de carragénine.

Les doses de 0,4 et 0,8mg par kg de corynanthine n'ont pas d'effet sur l'oedème à la carragénine (fig.52) Il n'en est pas de même pour les doses de 0,4 et 0,8mg par kg de yohimbine. La dose de 0,4mg provoque une légère inhibition de l'oedème 5 heures après l'injection de la substance phlogogène (`9p.100) qui devient statistiquement significative 30 minutes plus tard en prenant la valeur de 16p.100, puis diminue ensuite.

.../...

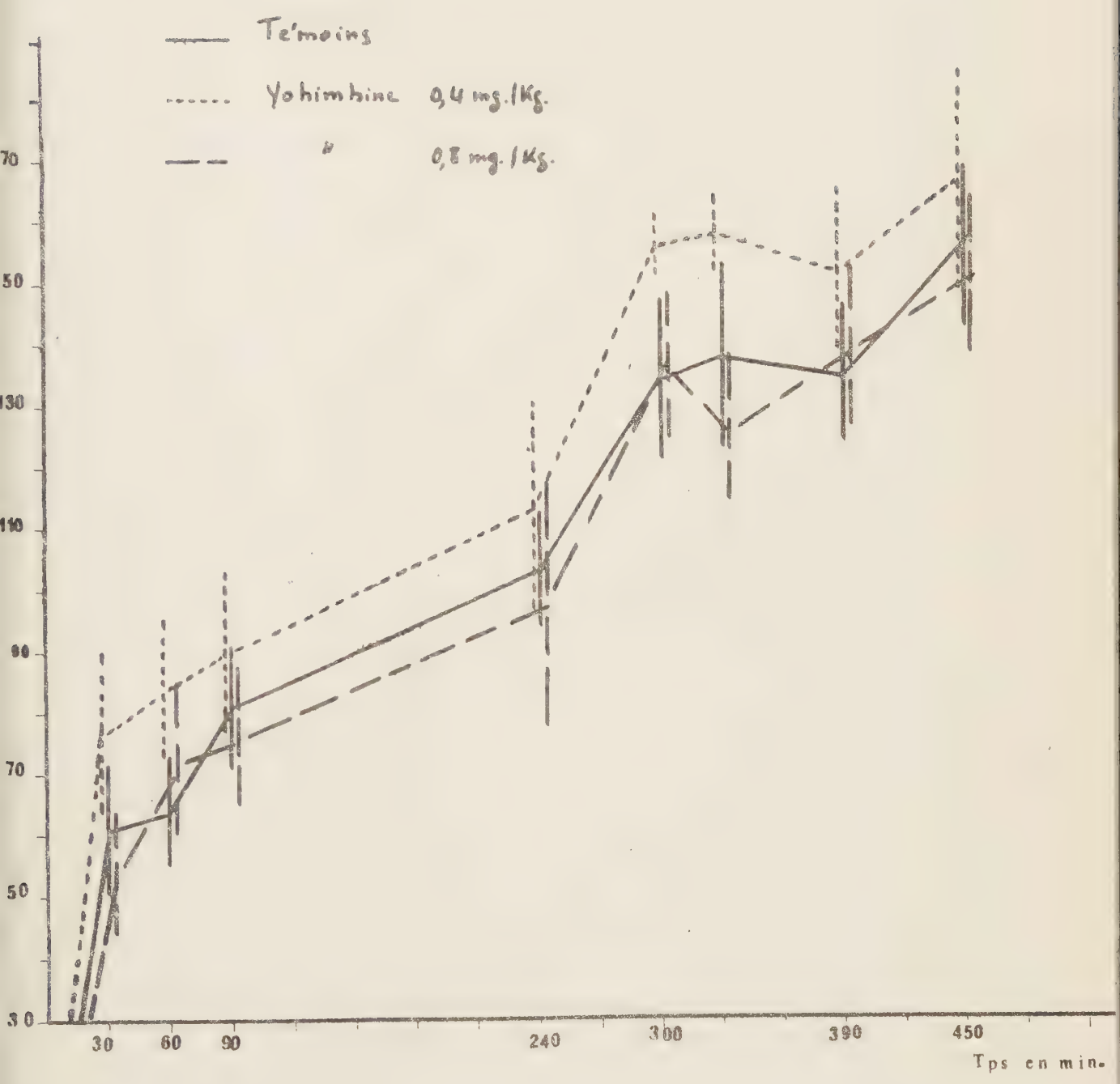


Fig.49. - Effet anti-oedémateux de la yohimbine injectée 30 minutes avant la carragénine .

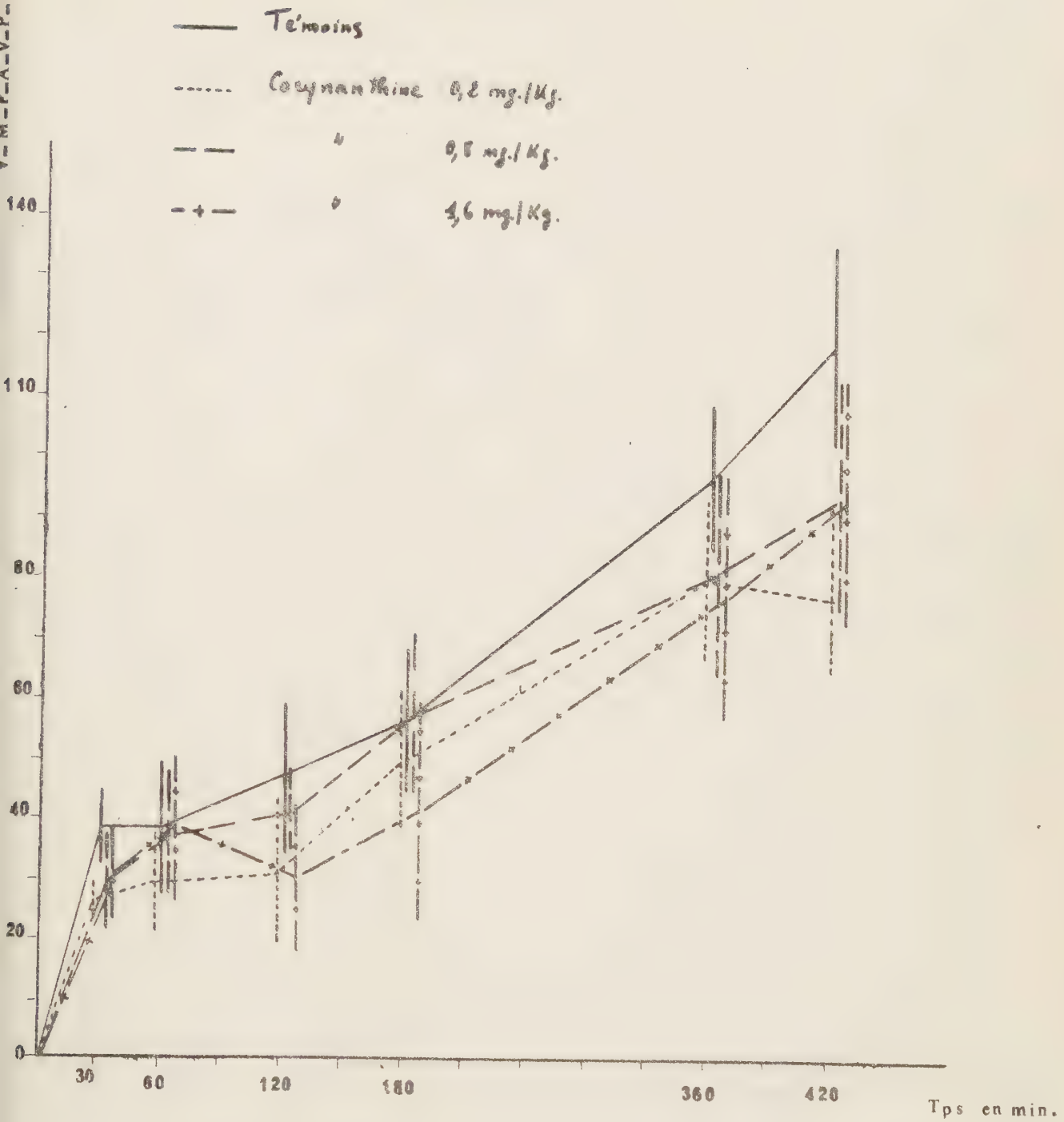


Fig.50. - Effet anti-oedémateux de la corynanthine injectée 30 minutes avant la carragénine .

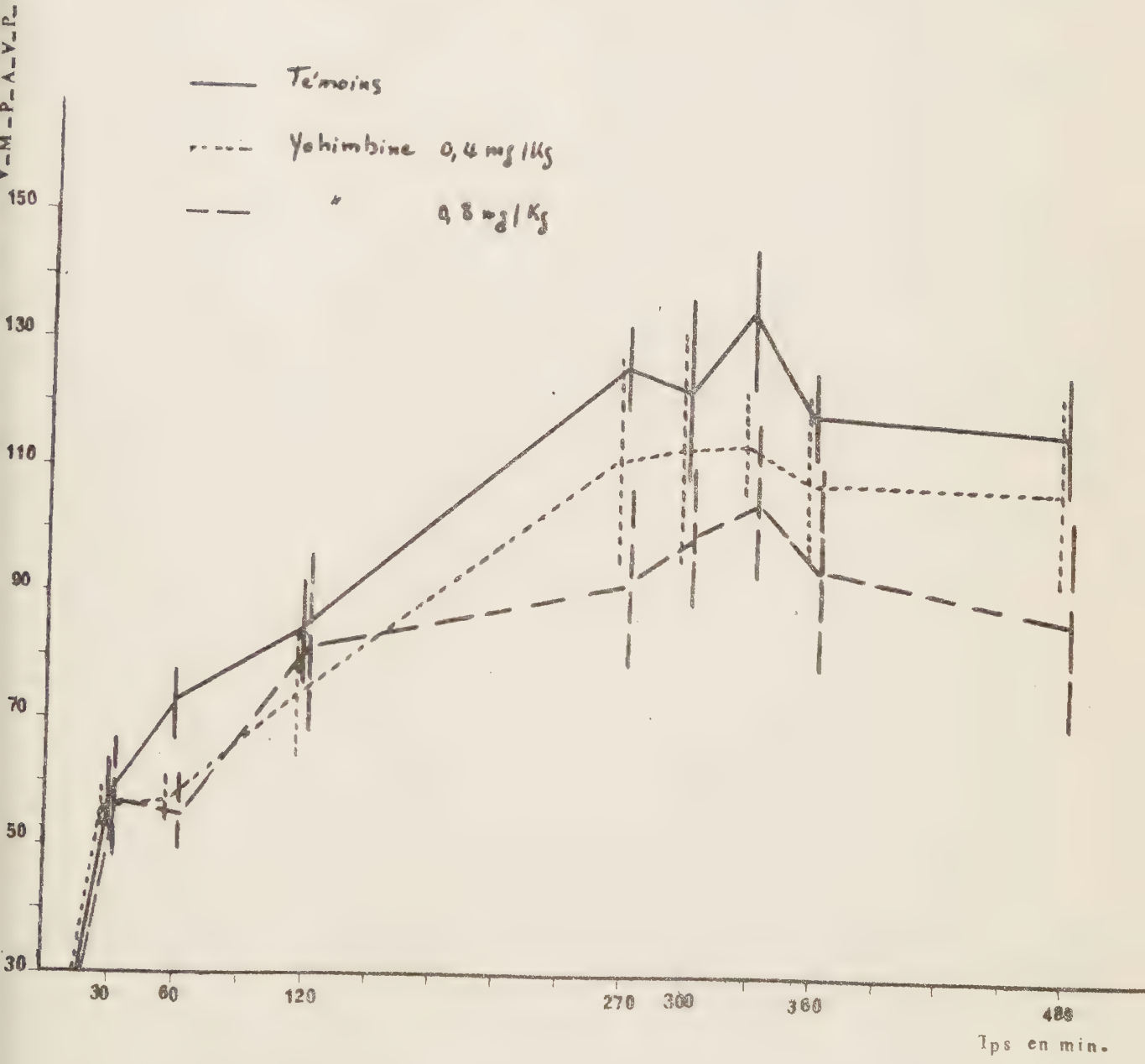


Fig.5I. - Effet anti-oedémateux de la yohimbine injectée I3 heures avant la carragénine .

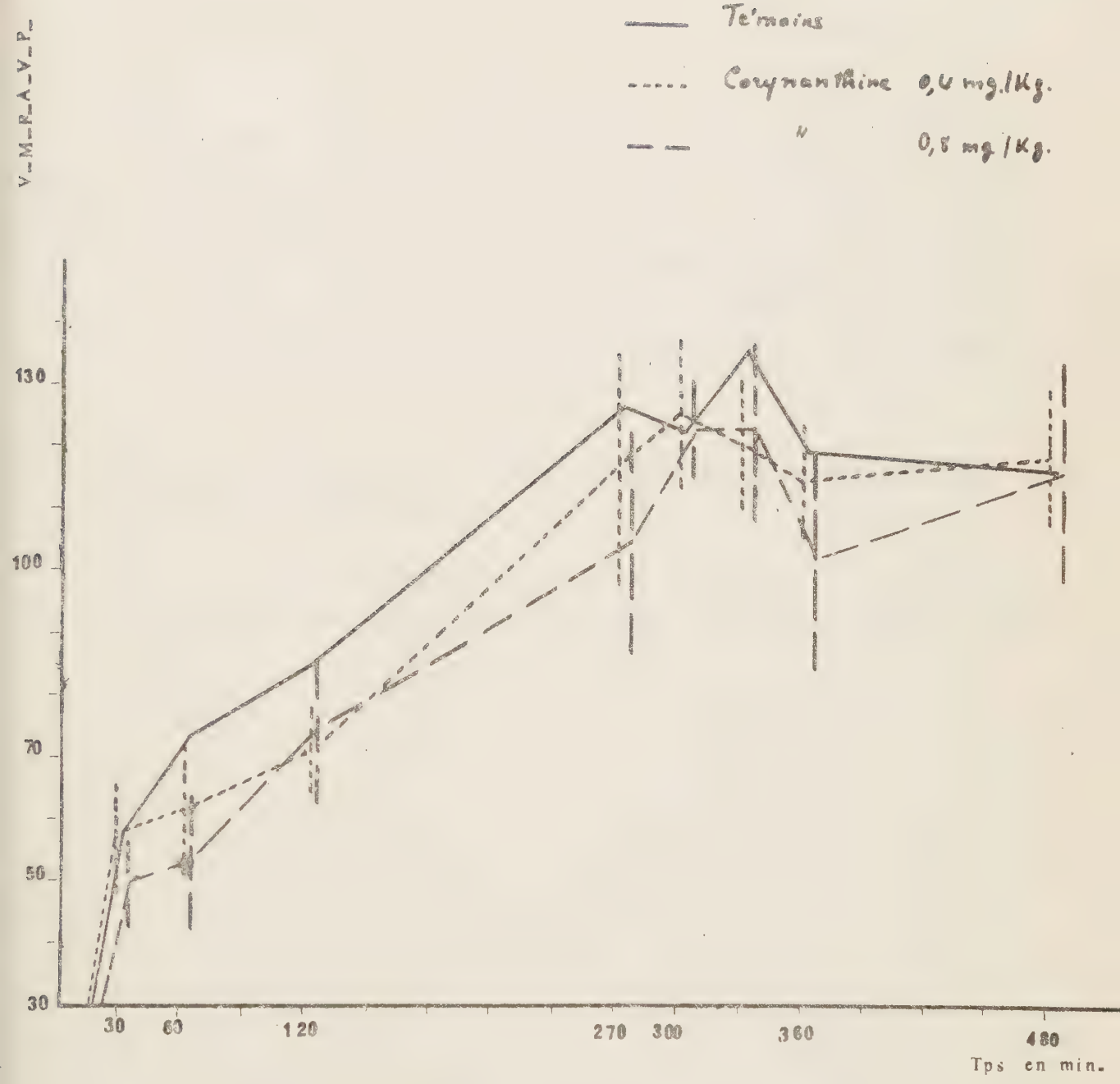


Fig.52. - Effet anti-oedémateux de la corynanthine injectée 13 heures avant la carragénine .

La dose de 0,8mg, 1 heure après l'injection de la substance phlogogène, provoque une diminution de la V.M.P.A.V.P. par rapport à celle trouvée chez les rats non traités. L'écart est de 18p.100 et augmente ensuite progressivement pour être de 30p.100, 330 minutes après le début de l'expérience et conserver cette valeur jusqu'à la fin de l'observation (fig.51).

- Administration 24 heures avant l'injection de la carragénine.

Aux doses de 0,4 et 0,8 mg par kg, la yohimbine n'a aucune action sur l'oedème à la carragénine (fig.53)

.../...

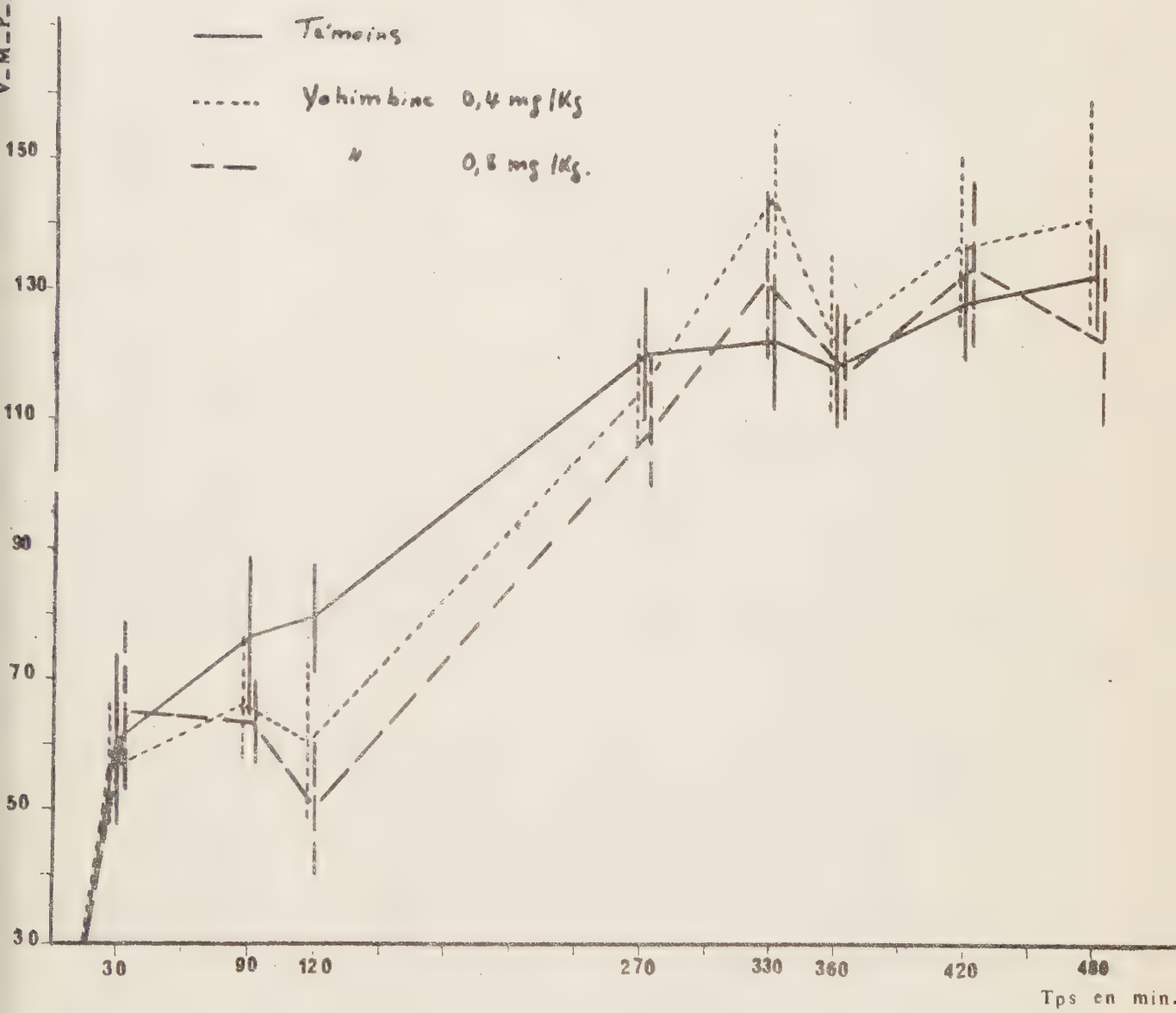


Fig.53. - Effet anti-oedémateux de la yohimbine injectée 24 heures avant la carragénine .

TABLEAU 21 - Effet anti-oedémateux de la yohimbine et de la corynanthine sur l'oedème de la patte à la carragénine.

Substances utilisées	Intervalle de temps entre inj. méd. et carrag.	Doses injectées I.P.	Nombre d'animaux	Pourcentage d'inhibition temps minutes								
				30	60	90	240	270	300	330	450	480
Yohimbine	30min.		10									
		0,4mg/kg	-	-17	-20	-9	-10		-22	-20	-11	
		0,8	-	+ 7	- 8	+5	+6		- 2	+12	+ 5	
	13heur.		12									
		0,4	-	+ 2	+16				+9	+21		+ 9
		0,8	-	+ 1	+18				+23	+30		+30
	24heur.		-									
		0,4	-	+ 4		+10		+ 6		-23		-10
		0,8	-	- 5		+13		+11		-10		+9
Corynanthine	30 min.		10									
		0,2	-	+12	+ 9			+16	+ 7	+17		
		0,8	-	+ 9	+ 1			+ 6	- 1	+16		
		1,6	-	+ 8	0			+17	+16	+20		
	13heur.		12									
		0,4	-	+ 1	+12				- 3	+15		-2
		0,8	-	+ 9	+20				0	+13		0

5.1.1.3. - Effet de la yohimbine et de la corynanthine sur l'oedème au dextran (Tableau 22).

Injectés 30 minutes avant le dextran, 0,4mg par kg de yohimbine et de corynanthine ne provoquent aucune variation de la réaction inflammatoire (fig.54)

TABLEAU 22

Effet anti-oedémateux de la yohimbine et de la corynanthine sur l'oedème de la patte au dextran.

Substances utilisées	Intervalle temps entre inj. méd. et dextran	Doses injectées I.P.	Nombre d'animaux	Pourcentage d'inhibition temps en minutes						
				30	60	90	150	180	330	390
Yohimbine	30min.	0 4mg/kg	12 -	-13	-19	- 9	- 4	+ 1	+ 1	+ 5
Corynanthine	-	-	-	-23	-28	- 4	- 4	- 1	+ 6	+ 6

Conclusion: La yohimbine dont l'effet sympatholytique est plus important que celui de la corynanthine, à doses égales, a une action anti-oedémateuse beaucoup plus puissante mais différente sur les réactions inflammatoires étudiées. L'action de 0,2mg par kg de ce médicament, administré 30 minutes avant l'injection d'exsudat inflammatoire, est inhibitrice de la 2ème phase de l'inflammation. Lorsque les doses sont plus fortes, cette action anti-oedémateuse devient immédiate et augmente en intensité. Elles n'inhibent aucunement l'oedème produit par l'injection de carragénine. Inversement, 13 heures après

.../...

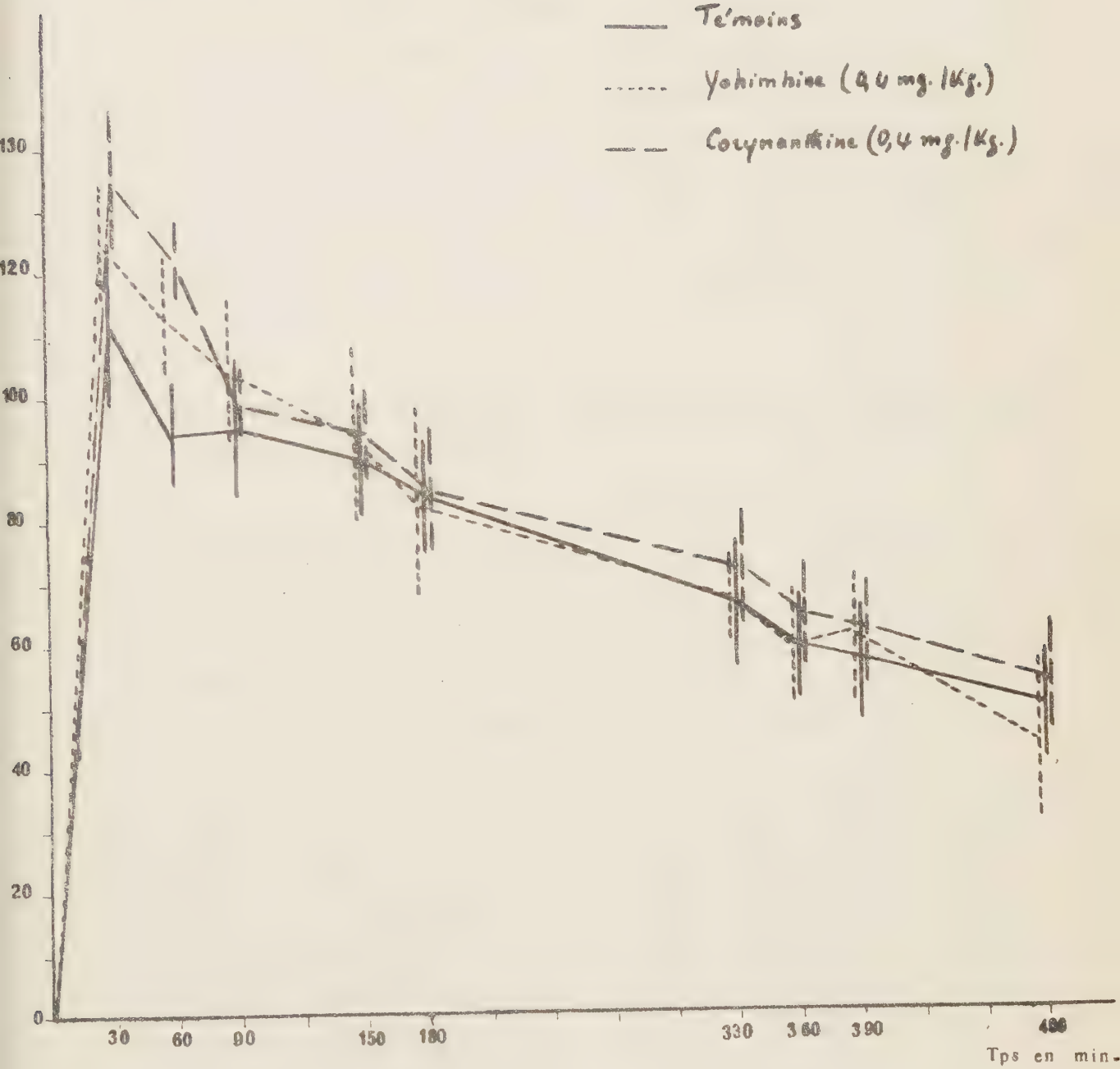


Fig.54. - Effets anti-oedémateux de la yohimbine et de la corynanthine injectées 30 minutes avant le dextran .

son injection, la yohimbine, même à la dose de 0,8mg par kg n'agit plus sur l'inflammation produite par l'exsudat, alors que cette dose inhibe l'oedème provoqué par la carragénine. Le pouvoir anti-oedémateux de la corynanthine s'est montré peu important. En effet, injecté 30 minutes avant la substance phlogogène, ce médicament a inhibé très légèrement l'oedème lorsque la dose est de 1,6mg par kg. Injecté 13 heures avant ce médicament n'a pas eu d'action sur l'inflammation.

5.1.2. - Etude de l'action de l'ergotamine et de la dihydroergotamine

Rappelons que l'ergotamine et la dihydro-ergotamine, alcaloïdes de l'ergot de seigle, dérivant de l'acide lysergique, ont des propriétés pharmacodynamiques un peu différentes: l'ergotamine est plus vaso-constrictrice que la dihydro-ergotamine, mais l'effet sympatholytique est plus important chez ce dernier alcaloïde.

Ces alcaloïdes antagonisent sélectivement l'action de la 5-hydroxy-tryptamine (82) (186) (236) comme le fait le LSD 25. La dihydro-ergotamine est un antagoniste plus puissant in vitro que l'ergotamine qui est plus efficace in vivo (138) (253). Elles inhibent à forte dose l'oedème de la patte provoqué par injection de sérotonine.

Pour étudier l'action de l'ergotamine et de la dihydro-ergotanime que la réaction inflammatoire de

.../...

la patte du rat provoquée par l'exsudat, la carragénine et le dextran, nous avons utilisé des ampoules de 1ml contenant 0,5mg d'ergotamine et 1mg de dihydroergotamine. Les injections sont faites dans le péritoine des animaux 30 minutes, 13 heures ou 24 heures av avant l'administration des substances phlogogènes.

Les pourcentages d'inhibition sont reportés dans les tableaux 23 et 24.

5.1.2.1. - Action sur l'oedème à l'exsudat (Tableau 23).
- Administration 30 minutes avant l'injection de la substance phlogogène.

Des doses de 0,5 et 1 mg par kg d'ergotamine provoquent une légère diminution de l'oedème (15 à 20p.100) (fig.55). Pour 1,5mg par kg, l'inhibition de la réaction inflammatoire est beaucoup plus nette et le pourcentage d'inhibition varie entre 25 à 40p.100 surtout pendant les 4 premières heures avant l'injection (Tableau 23).

Des doses de 1 et 1,5mg par kg de dihydroergotamine agissent nettement pendant les deux premières heures de la réaction inflammatoire.

La diminution de l'oedème varie alors de 20 à 25p.100 . L'effet de la drogue disparaît ensuite progressivement (fig.56).

.../...

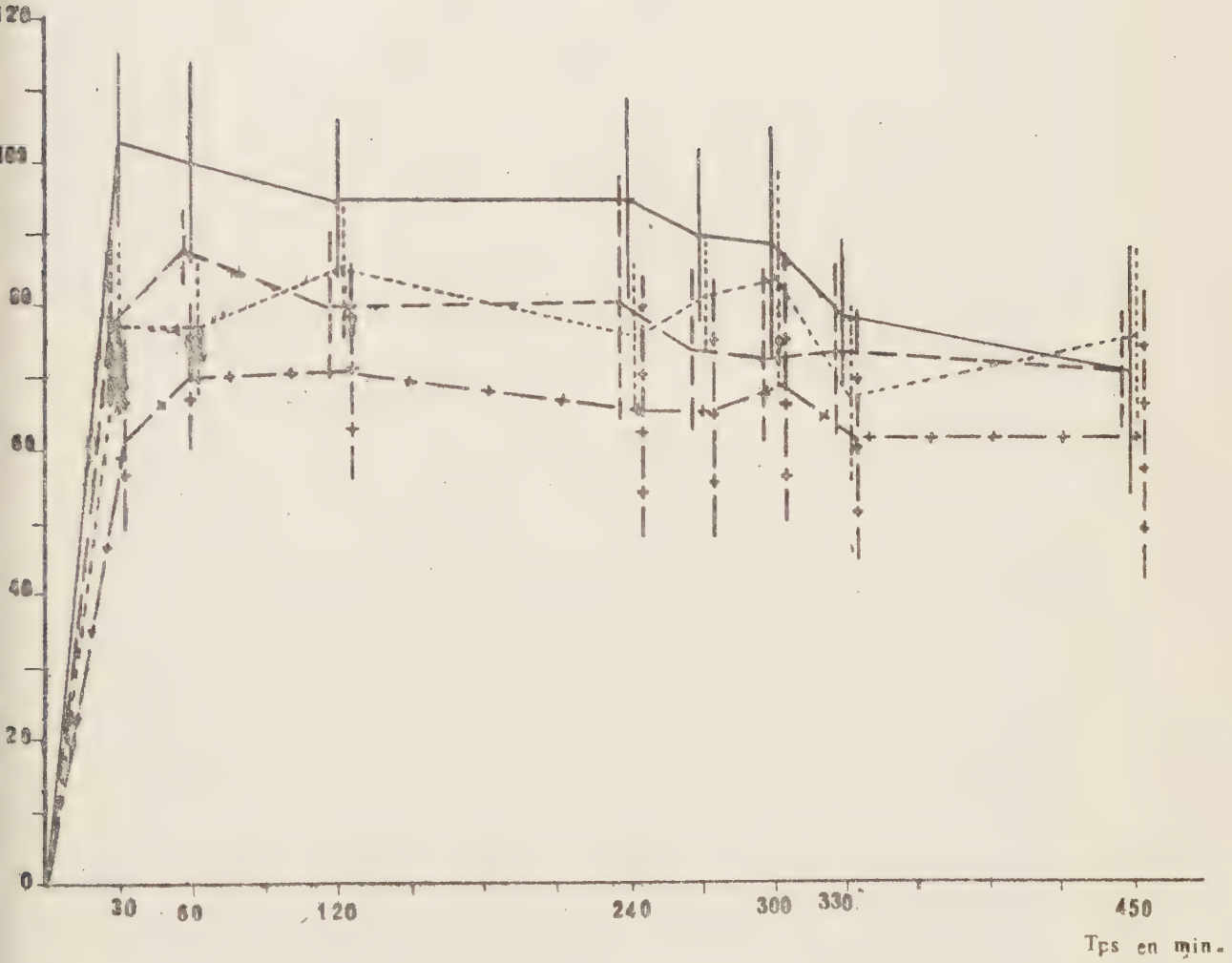


Fig.55. - Effet anti-oedémateux de l'ergotamine injectée 30 minutes avant l'exsudat .

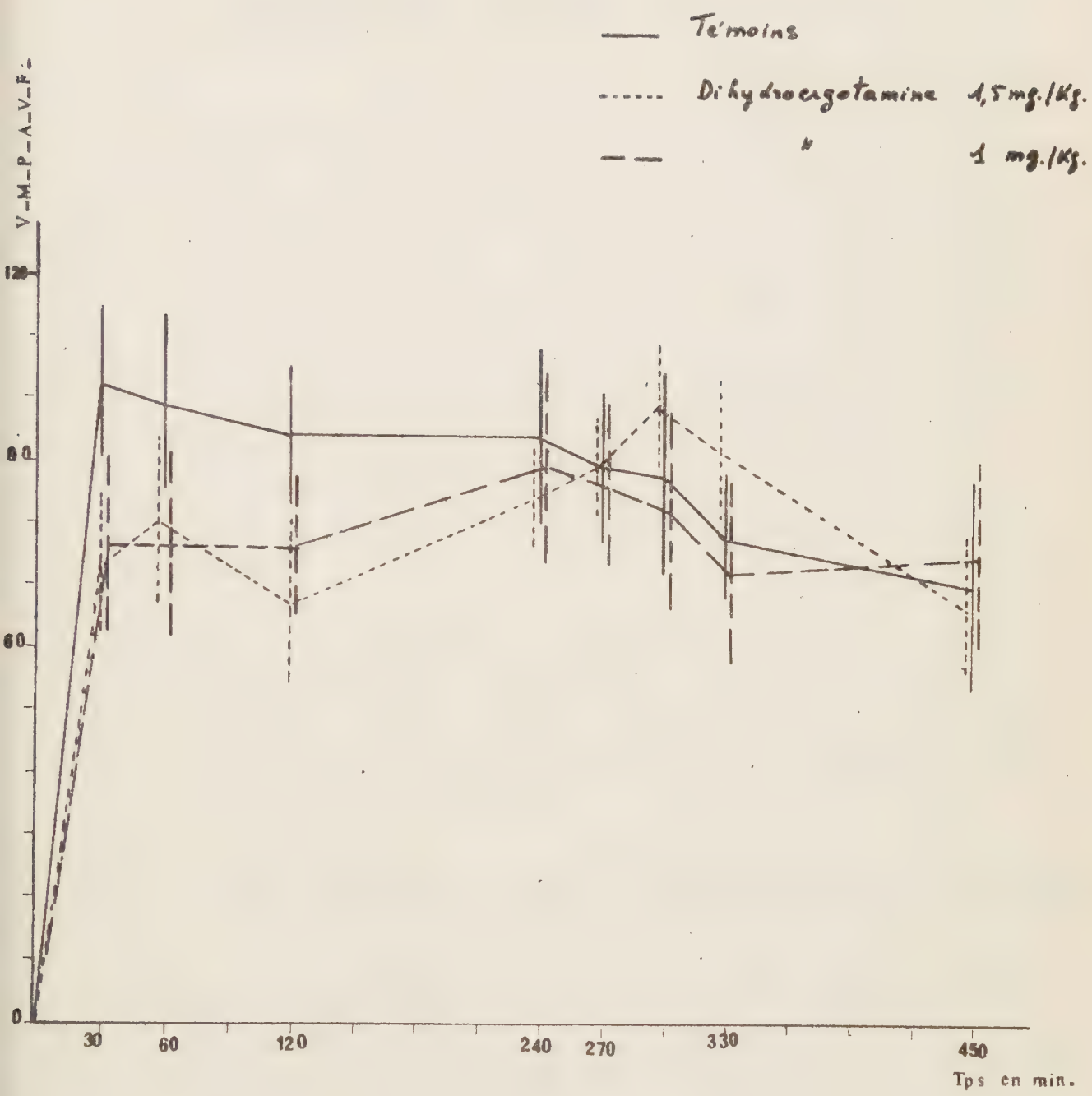


Fig.56. - Effet anti-oedémateux de la dihydro-ergotamine injectée 30 minutes avant l'exsudat .

- Administration 13 heures avant l'injection de l'exsudat

1mg et 1,5mg par kg d'ergotamine agissent très fortement sur l'oedème pendant les 3 premières heures de l'expérience (fig.57). La diminution du pourcentage d'augmentation du volume des pattes est d'environ 45p.100, 1 heure après l'injection de la substance phlogogène, et se maintient aux alentours de 35p.100 pendant les 2 heures qui suivent. Leur action décroît ensuite progressivement, ce qui est traduit sur le graphique 57, où les courbes de pourcentage d'augmentation de volume obtenues avec les rats traités rejoignent celle représentant les rats témoins 6 heures après l'injection du liquide d'exsudat.

La dihydro-ergotamine n'agit sur l'oedème qu'à la dose de 1,5mg par kg. L'inhibition, bien inférieure à celle obtenue avec l'ergotamine (fig.58), se maintient aux alentours de 20p.100 pendant 5 heures pour diminuer ensuite.

- Administration 24 heures avant injection de l'exsudat

L'ergotamine a été injectée à des doses de 0,5 - 1 et 1,5mg par kg. Les doses de 1mg et 1,5mg se montrent efficaces pendant 5 heures après l'injection de l''exsudat (fig.59), l'inhibition de l'oedème étant de 20p.100 à 25p.100.

.../...

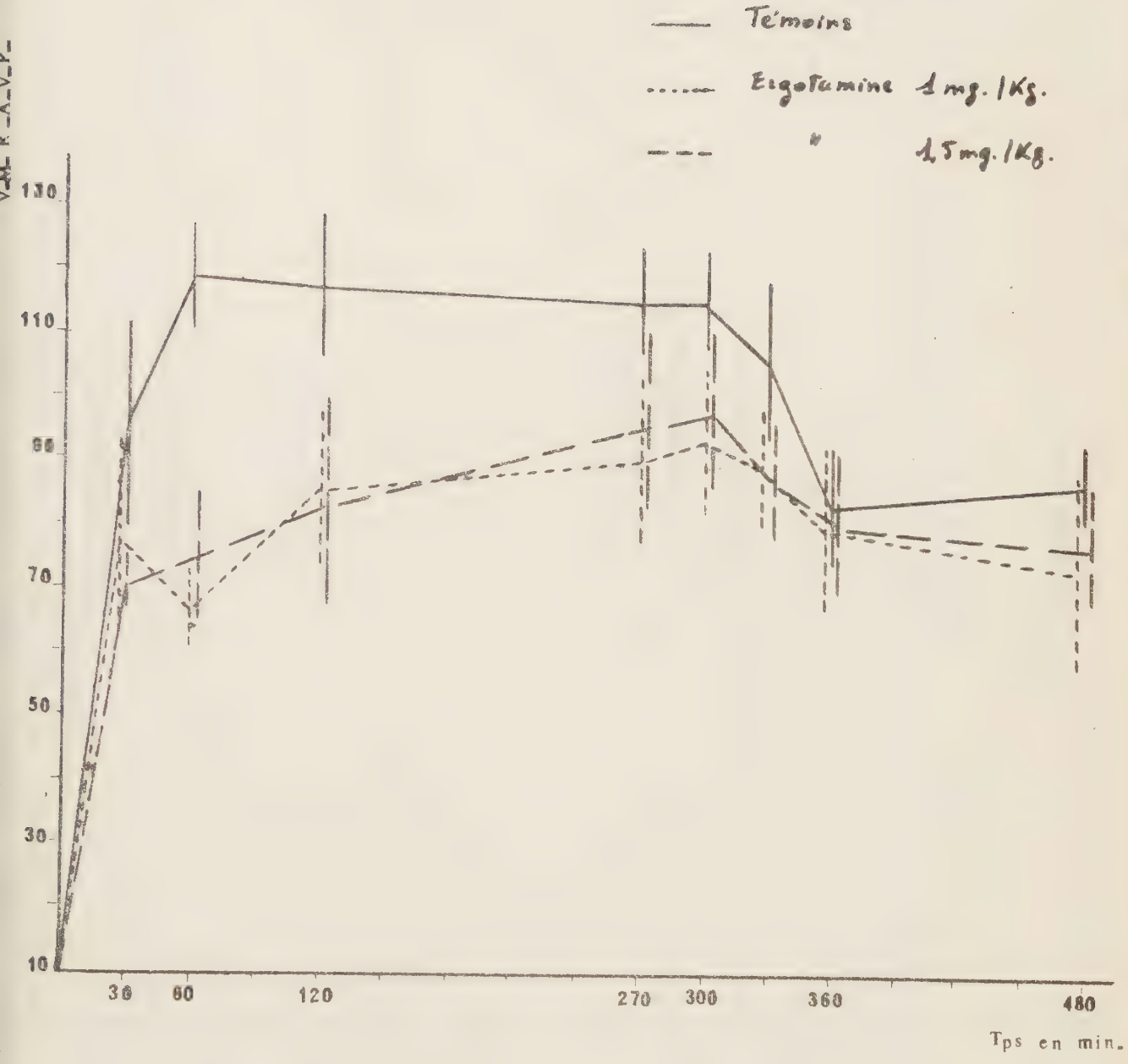


Fig.57. - Effet anti-oedémateux de l'ergotamine injectée 13 heures avant l'exsudat .

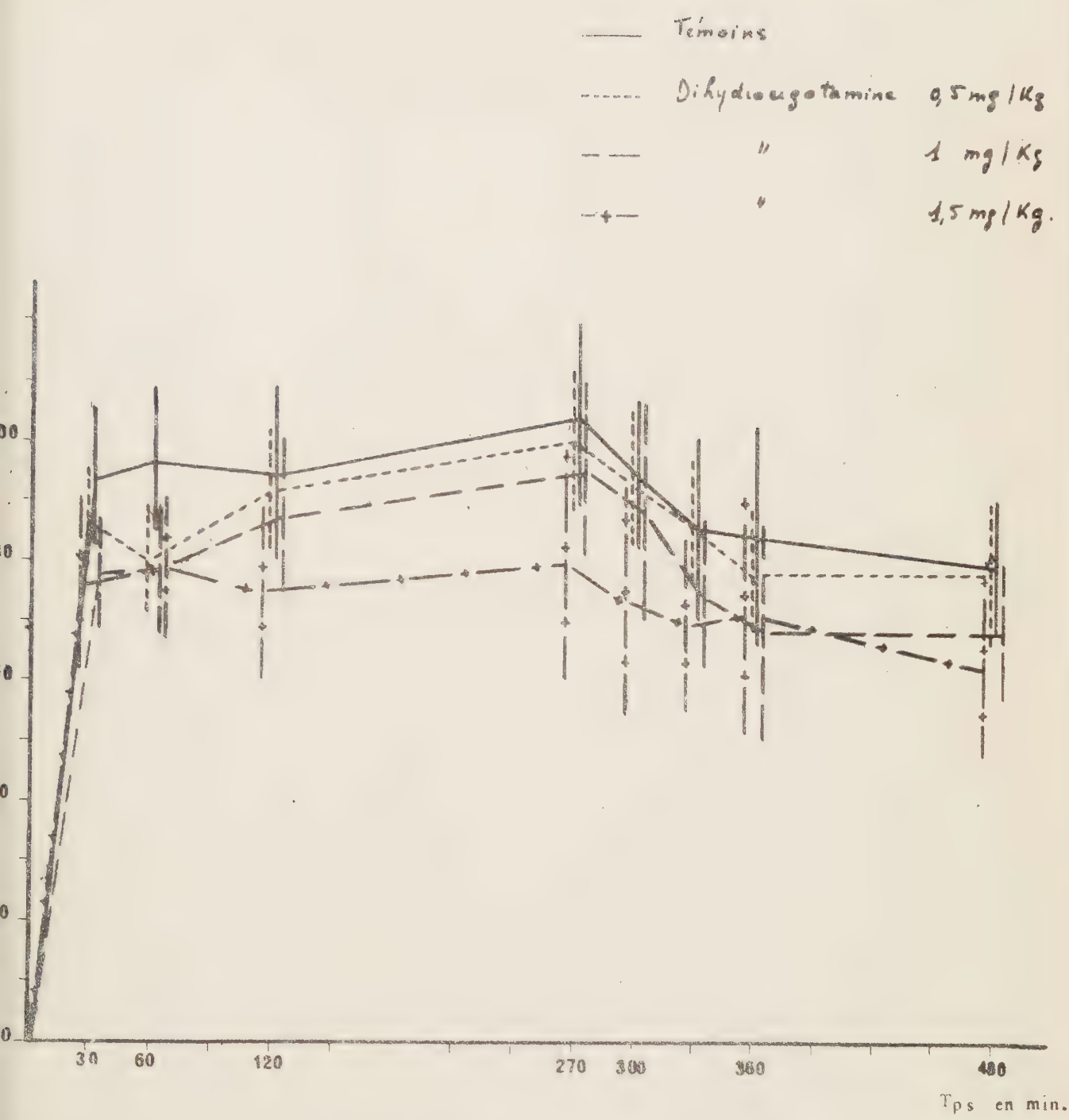


Fig.58. - Effet anti-oedémateux de la dihydro-ergotamine injectée 13 heures avant l'exsudat .

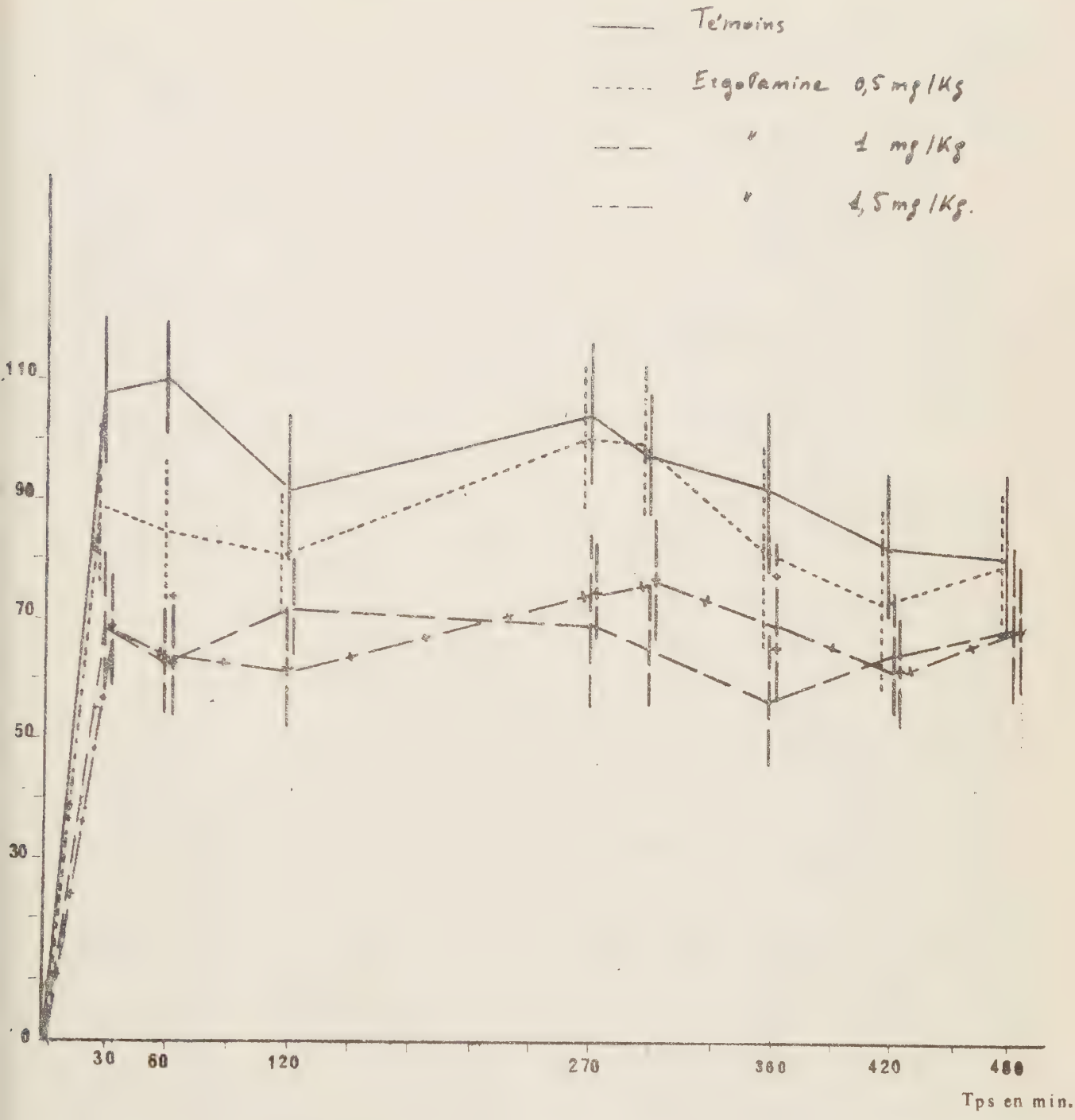


Fig.59. - Effet anti-oedémateux de l'ergotamine injectée 24 heures avant l'exsudat .

Substances utilisées	Intervalle temps entre inj. méd. et Exsudat	Doses Injectées I.P.	Nombre d'animaux	Pourcentage d'inhibition temps en minutes 30	60	120	240	300	330	450	480
Exsudat		0	10								
Ergotamine	30 min.	0,5mg/kg	-	+25	+22	+15	+14	+16	+ 5	0	
	-	1 -	-	+26	+23	+10	+19	+ 5	+11	+5	
	-	1,5 -	-	+41	+30	+24	+31	+20	+17	+9	
	13heur.	0	12								
		1 -	-	+18	+52	+42		+22			+14
		1,5 -	-	+25	+44	+32		+17			+10
	24heur.	0	12								
		0,5 -	-	+19	+25	+11		- 2			+ 2
		1 -	-	+39	+47	+20		+32			+12
		1,5 -	-	+40	+46	+30		+21			+13
Dihydro-Ergotamine	30min.	0	10								
		1 -	-	+26	+23	+18	+ 5	+ 6	+ 6	-5	
		1,5 -	-	+29	+19	+27	+10	-11	-14	+3	
	13heur	0	12								
		0,5 -	-	+ 7	+17	+ 3		+ 1	- 1		+ 1
		1 -	-	+16	+18	+ 7		+ 6	+11		+12
		1,5 -	-	+18	+18	+20		+21	+16		+17

5.1.2.2. - Action de l'ergotamine et de la dihydro-ergotamine sur l'oedème à la carragénine (Tableau 24)

- Administration 30 minutes avant l'injection de la substance phlogogène.

L'ergotamine injectée aux doses de 0,5-1 et 1,5mg par kg provoque une très nette inhibition de l'oedème à la carragénine. L'inhibition est identique pour les 3 doses de médicaments (fig.60). Plus faible au début de l'observation (20p.100 environ), elle prend ensuite des valeurs voisines de 55p.100

La dihydro-ergotamine, à la dose de 0,5mg par kg,est sans effet, alors qu'à la dose de 1,5mg par kg l'inhibition est nette à partir de la 4ème heure (20p.100), pour se poursuivre en augmentant durant la durée de l'observation (fig.61) et atteindre 50p.100, 7 heures et demie après l'injection de la substance phlogogène.

- Administration 13 heures avant l'injection de carragénine

Injectée aux doses de 1mg et 1,5mg par kg 13 heures avant le traitement par la carragénine, l'ergotamine provoque une inhibition de l'oedème de 30p.100 environ, surtout pendant les 4 premières heures qui suivent l'injection de l'irritant (fig.62)

Aux doses de 0,5 - 1 - et 1,5mg par kg, la dihydro-ergatamine n'a aucun effet (fig.63) statistiquement significatif.

.../...

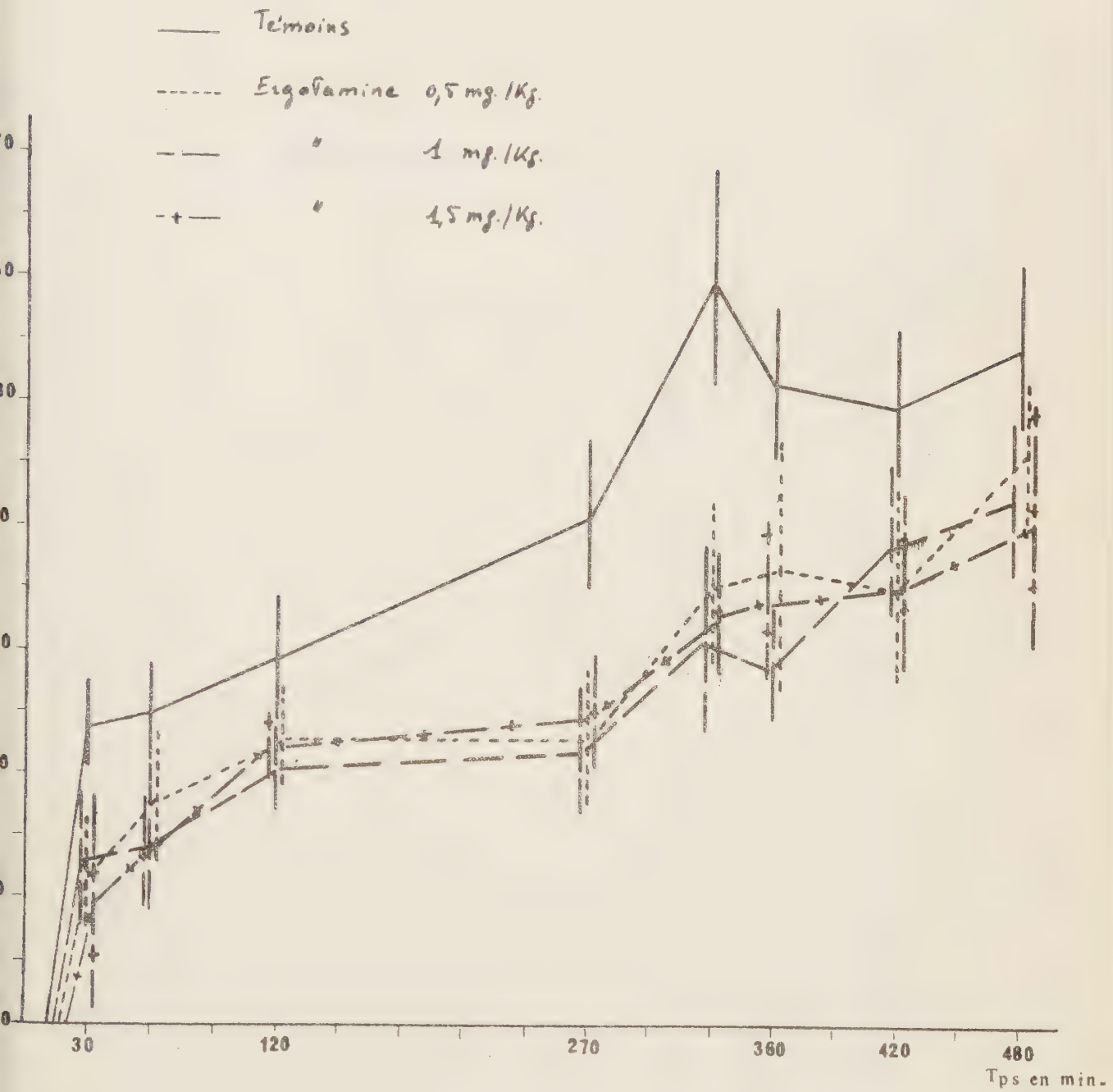


Fig.60. - Effet anti-oedémateux de l'ergotamine injectée 30 minutes avant la carragénine .

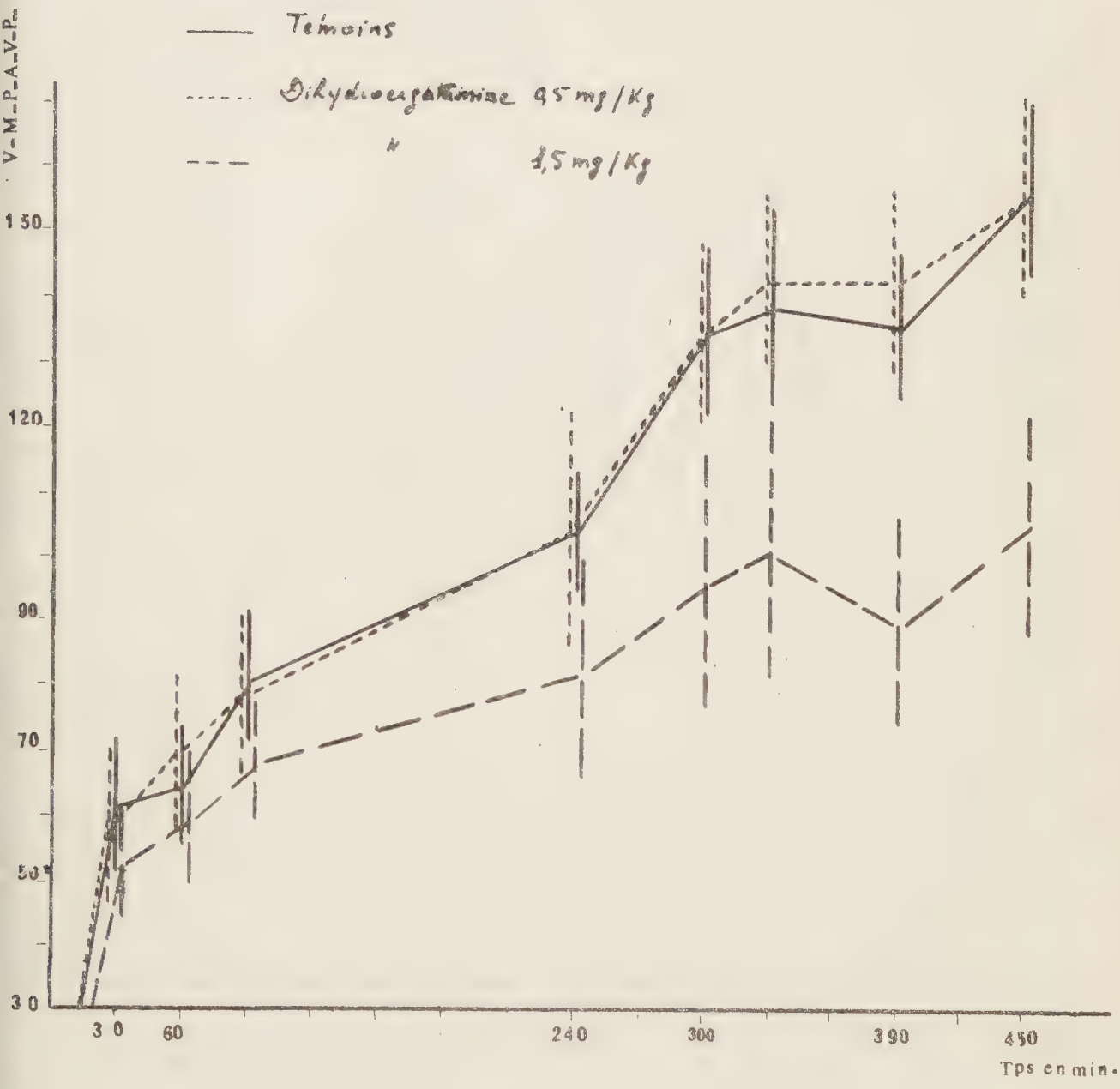


Fig.6I. - Effet anti-oedémateux de la dihydro-ergotamine injectée 30 minutes avant la carragénine .

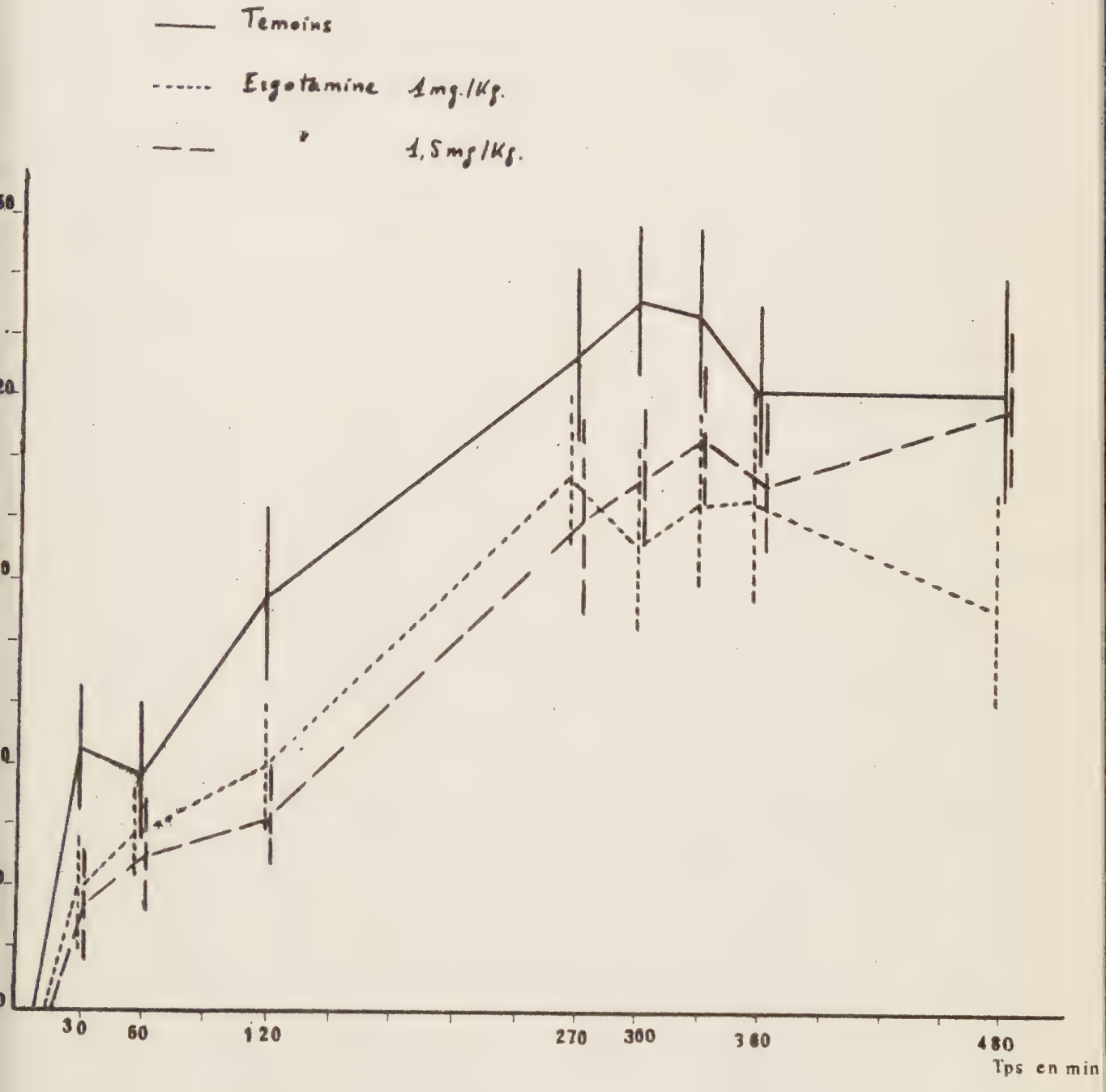
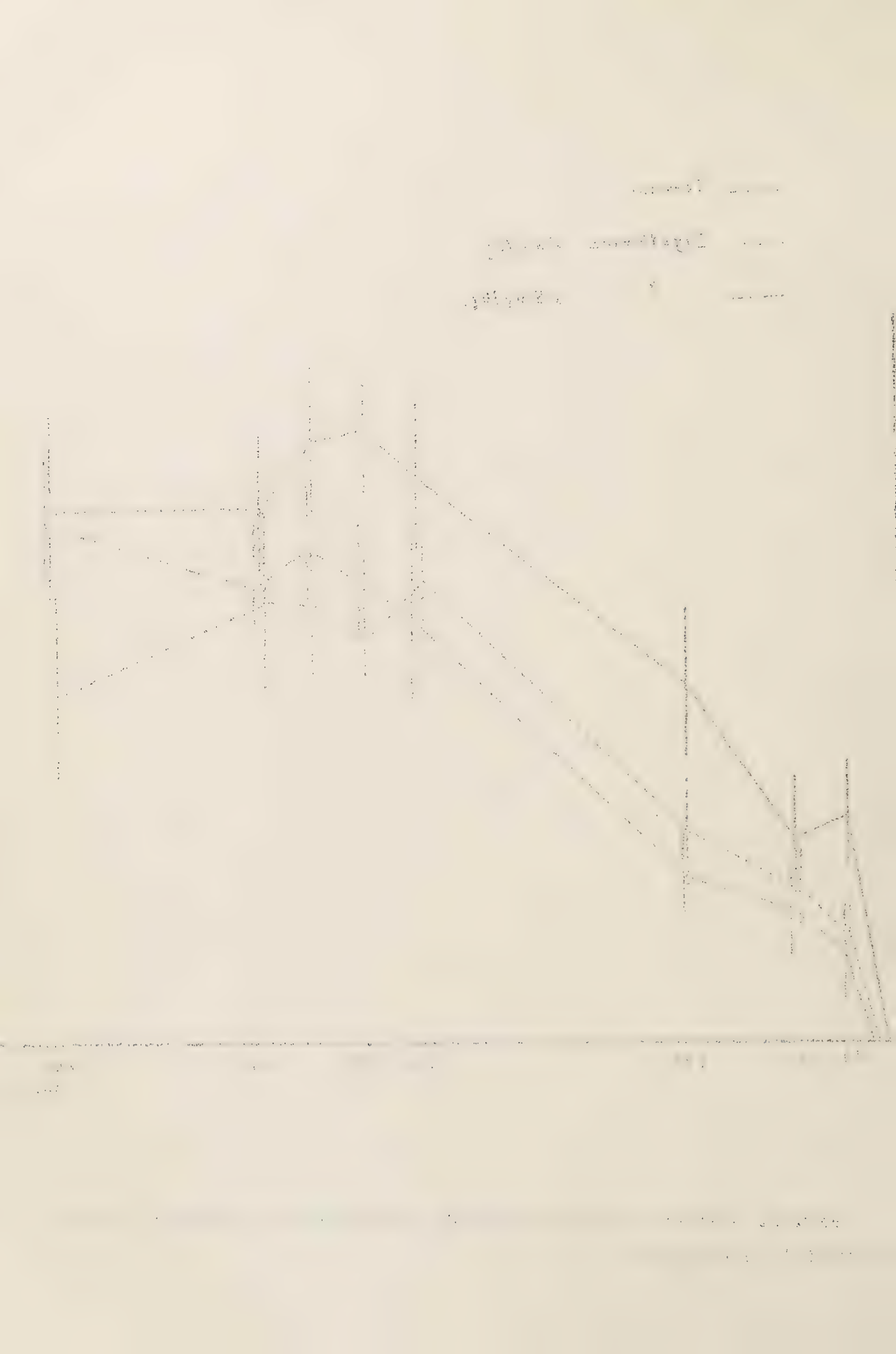


Fig.62. - Effet anti-oedémateux de l'ergotamine injectée 13 heures avant la carragénine .



ergotamine sur l'oedème de la patte à la carragénine

Substances utilisées	Intervalle temps entre inj. méd. et carragénine	Doses injectées I.P.	Nombre d'animaux	Pourcentage d'inhibition — Temps en minutes							
				30	60	120	240	300	330	450	480
Carragénine			10								
	30 min.	0,5mg/kg	-	+24	+14	+13			+50		+17
	-	1 -	-	+29	+23	+15			+55		+29
Ergotamine	-	1,5 -	-	+22	+21	+18			+59		+25
			12								
	13heur.	1	-	+24	+10	+28		+40	+31		+35
	-	1,5 -	-	+26	+14	+36		+29	+20		+ 3
			12								
	24heur.	0,5	-	+26		+28			+ 9		+ 3
	-	1	-	+18		+27			+15		+ 8
	-	1,5	-	+11		+25			+ 6		+13
Dihydro-Ergotamine			10								
	30min.	0,5 -	-	+ 3	- 5		0		- 4	+ 1	
		1	-	+ 9	+12		+22		+38	+52	
			12								
	13heur.	0,5 -	-	+ 2		+ 7			- 9		- 9
	-	1 -	-	+ 8		+13			+ 5		+ 14
	-	1,5 -	-	+11		+ 9			+ 3		+ 11

- Administration 24 heures avant l'injection de la carragénine

L'effet de l'ergotamine injectée aux doses de 0,5 - 1 et 1,5mg par kg se fait sentir surtout à partir de la deuxième heure (30p.100) pour persister pendant 3 heures et disparaître ensuite (fig.64).

- 5.1.2.3. - Action de l'ergotamine sur l'oedème au dextran (Tableau 25)

L'ergotamine, à la dose de 0,5mg par kg, injectée 30 minutes avant le dextran, inhibe légèrement l'oedème. Cette diminution de l'augmentation de volume de la patte varie entre 10 et 20p.100 pendant les 5 premières heures de l'observation puis disparaît ensuite (fig.65)

TABLEAU 25

Effet anti-oedémateux de l'ergotamine sur l'oedème de la patte au dextran.

Substance utilisée	Interv. temps entre inj. médic. Dextran	Doses injectées I.P.	Nombre d'anim.	Pourcentage d'inhibition temps en minutes						
				30	60	90	150	180	330	480
Ergotamine		0	12							
	30min.	0,5mg/kg	-	+25	+10	+13	+15	+21	+12	0

Conclusion: L'ergotamine a une action anti-phlogogène bien supérieure à celle de la dihydro-ergotamine, peut-être à cause de ses propriétés vaso-constrictices plus puissantes. La dose de 1 et 1,5mg par kg d'ergotamine se

.../...

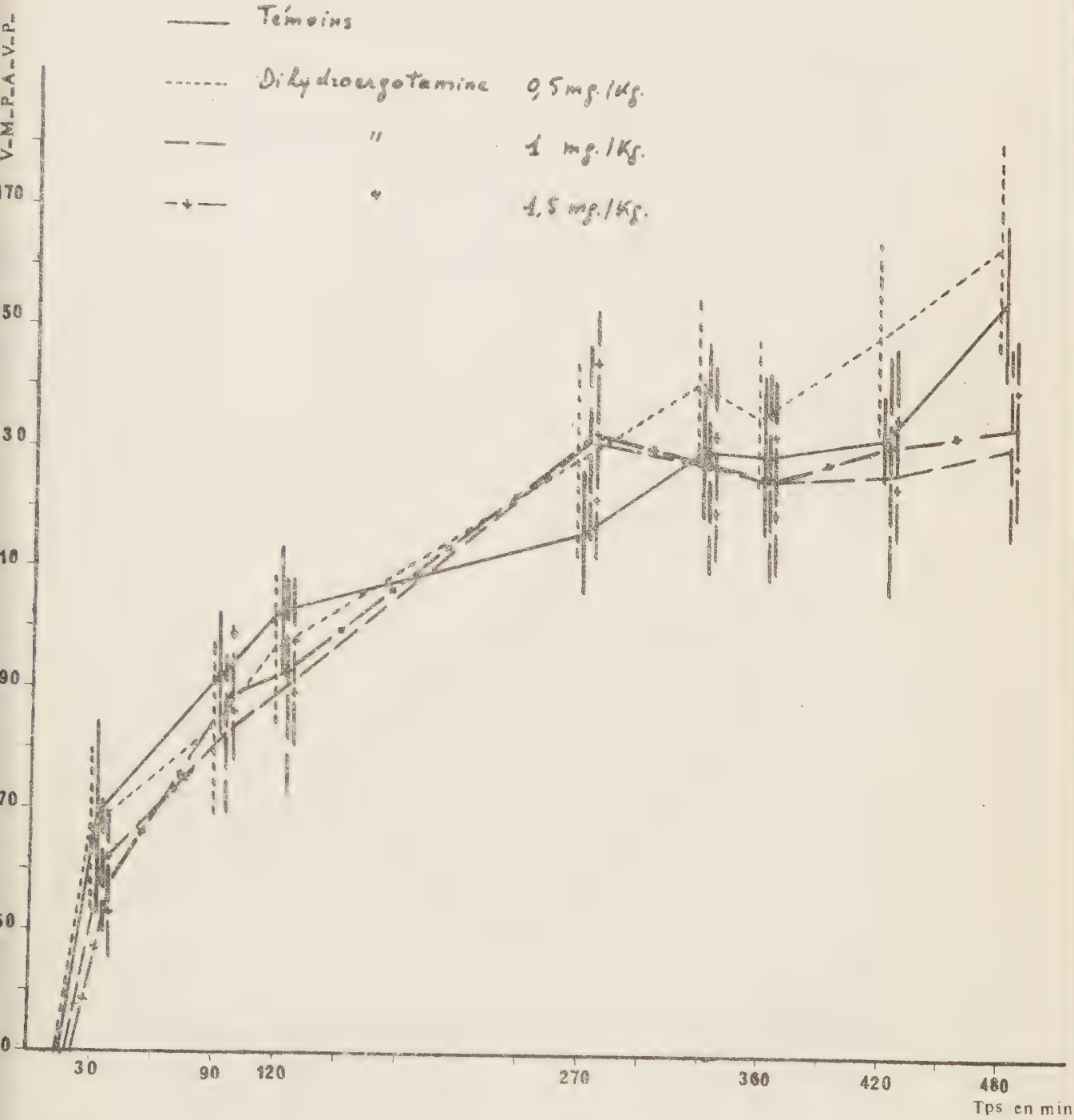


Fig.63. - Effet anti-oedémateux de la dihydro-ergotamine injectée 13 heures avant la carragénine .

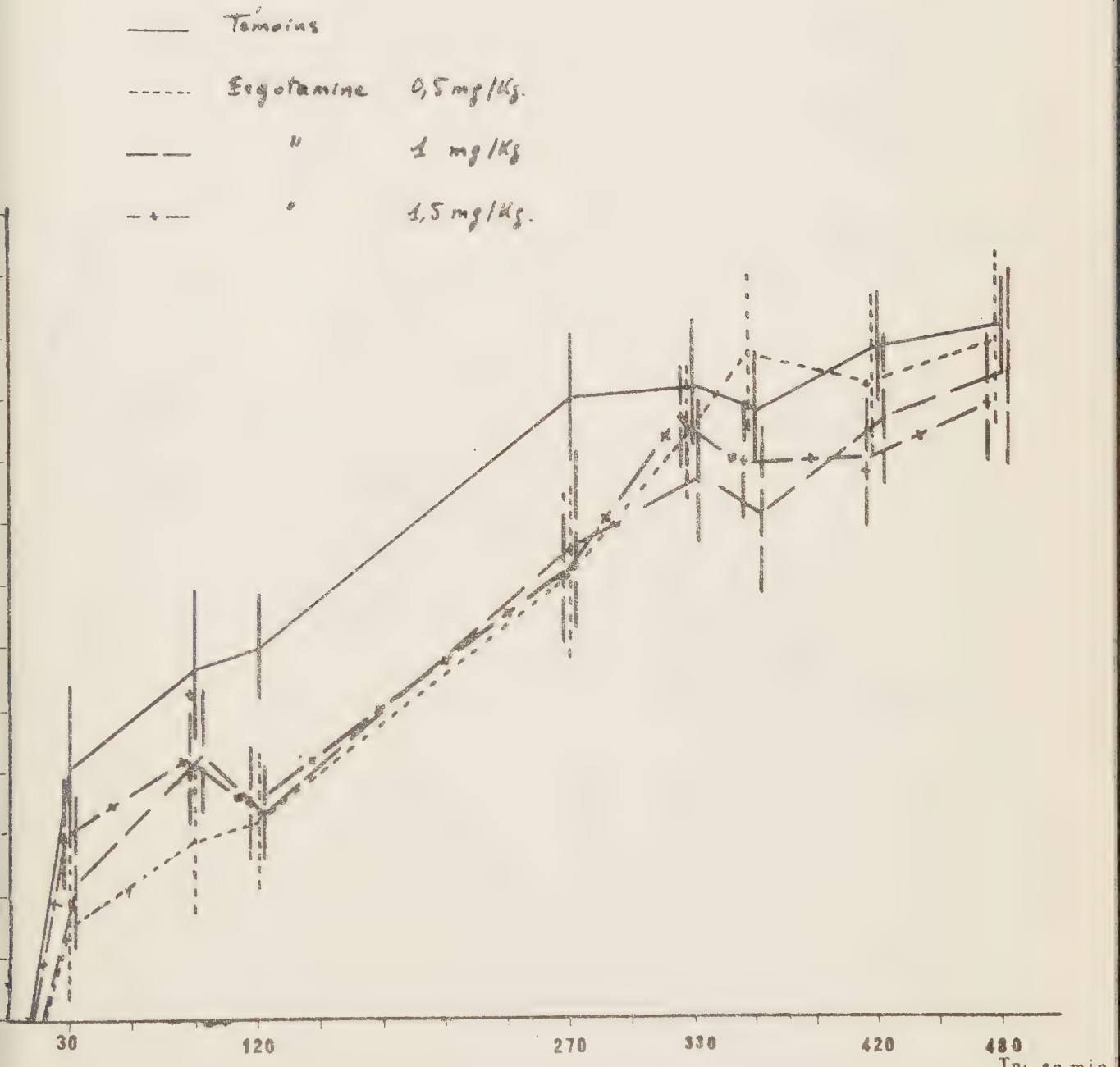


Fig.64. - Effet anti-oedémateux de l'ergotamine injectée 24 heures avant la carragénine .

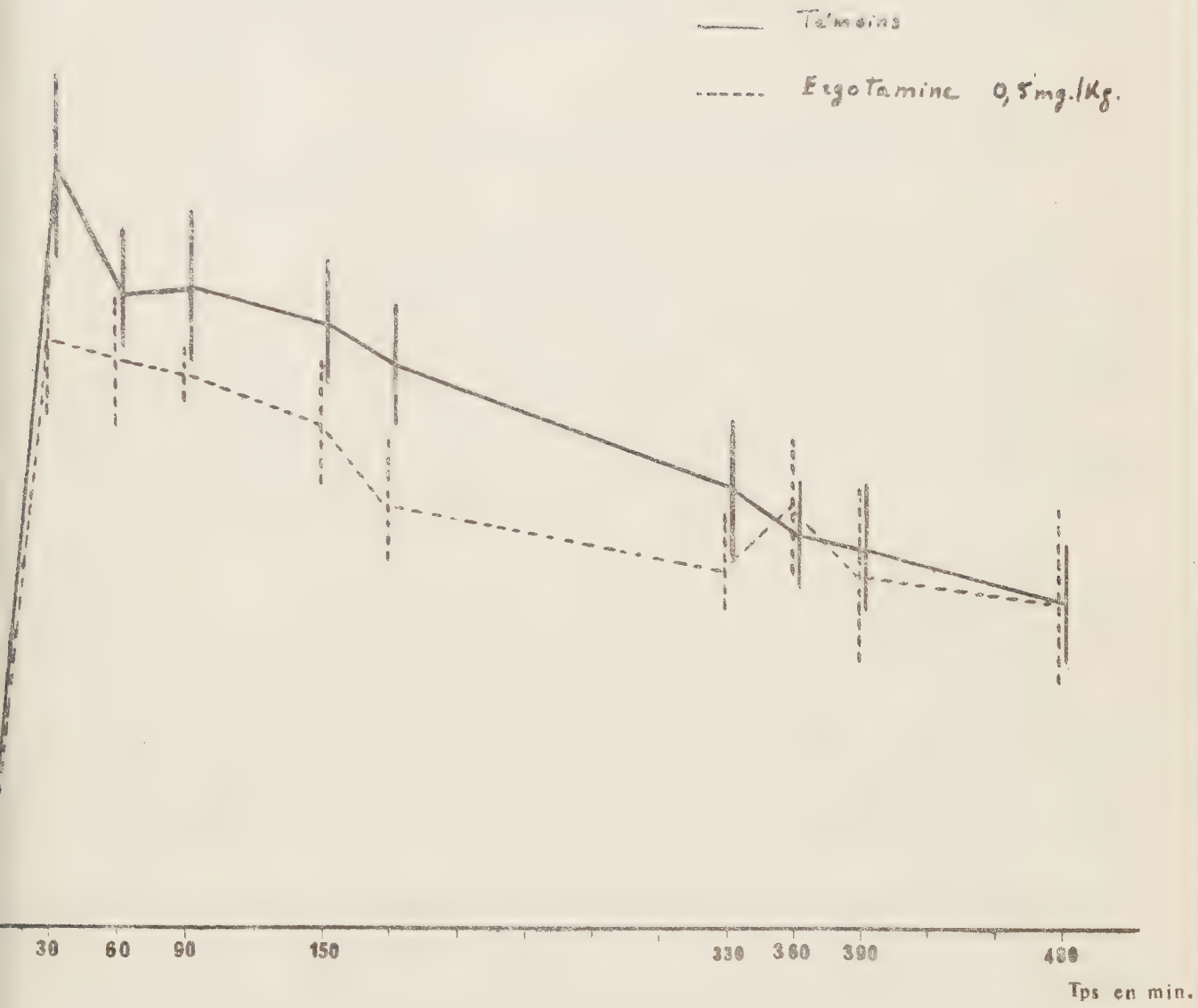


Fig.65. - Effet anti-oedémateux de l'ergotamine injectée 30 minutes avant le dextran .

prolonge avec intensité 24 heures après l'injection, alors que la dose de 1,5mg par kg de dihydro-ergotamine n'agit plus que faiblement sur l'oedème à l'exsudat et plus du tout sur l'oedème à la carragénine lorsqu'elle est injectée 13 heures après l'injection de la substance phlogogène.

5.1.3. - Etude de l'action de la Tolazoline (Priscol).

Rappelons brièvement que, dérivée de l'imidazoline, la tolazoline est un sympatholytique et un vasoconstricteur. L'effet sympatholytique est faible et de courte durée. Ce médicament est utilisé dans les affections vasculaires périphériques. Il a la propriété d'inhiber l' action anti-inflammatoire de la nor-adrénaline et de l'adrénaline (236) (481).

Pour étudier l'action de la tolazoline sur l'oedème provoqué par l'exsudat et la carragénine, nous avons utilisé des ampoules de 1ml contenant 10mg de produit que nous avons dilué au 1/10ème. Les injections intra-péritonéales ont été faites 30 minutes avant l'administration de la substance inflammatoire dans la patte

Les pourcentages d'inhibition sont reportés dans le tableau 26.

5.1.3.1. - Action de la tolazoline sur l'oedème à l'exsudat (fig.66)

Des doses de 0,5 - 1 et 1,5 mg par kg ont été administrées à des groupes de 10 rats mâles. L'action de la drogue est nulle pendant les 3 premières heures après l'injection de l'exsudat.

.../...

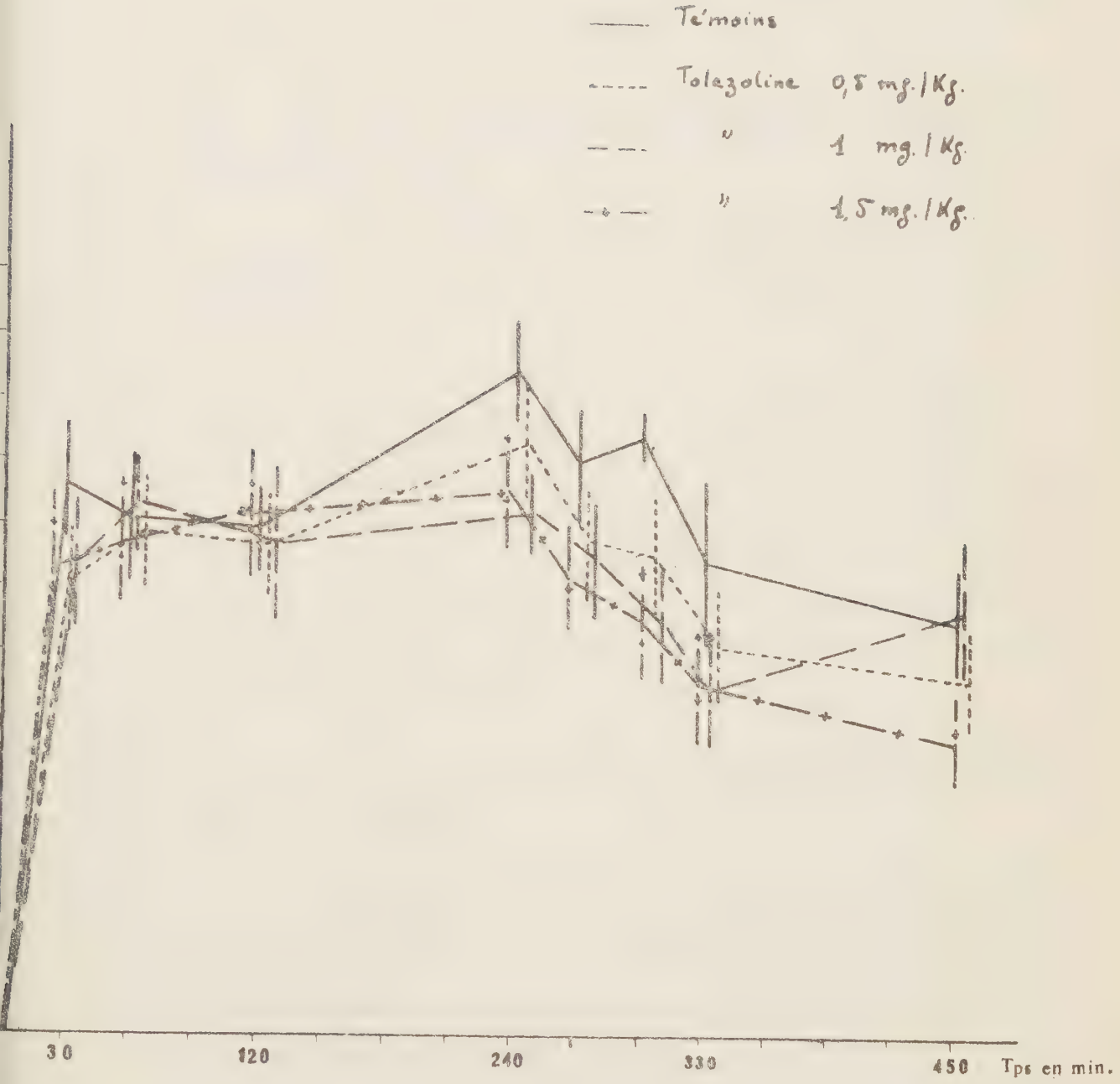


Fig.66. - Effet de la tolazoline sur l'oedème à l'exsudat .

Une inhibition partielle de la réaction inflammatoire secondaire d'environ 25p.100 est notée avec les doses de 1 et 1,5mg par kg. (Tableau 26).

5.1.3.2. - Action de la tolazoline sur l'oedème à la carragénine

Aux doses de 0,5 - 1 et 1,5mg par kg, la tolazoline n'a pas d'action sur l'oedème à la carragénine (fig.67)

CONCLUSION : La tolazoline inhibe la seconde phase de l'oedème à l'exsudat, sans doute à cause de son effet vaso-dilateur, alors que l'ergotamine agissait sur les deux phases. L'effet du médicament est nul sur l'inflammation à la carragénine, bien que la dose de 1mg par kg semble diminuer l'oedème en fin d'observation. Il s'agit, sans doute, d'une réaction anormale du groupe d'animaux.

5.1.4. - Action de la Phentolamine ou régitine sur l'inflammation

Autre dérivé de l'imidazoline, la phentolamine, a des propriétés sympatholytiques plus développées que celles de la tolazoline. Elle bloque les récepteurs adrénergiques en provoquant une libération des catécholamines tissulaires (146). Cette amine tertiaire a une action antagoniste faible contre la sérotonine (366), et inhibe l'oedème provoqué par injection locale de 5-hydroxy-tryptamine et de formaldéhyde (405)

.../...

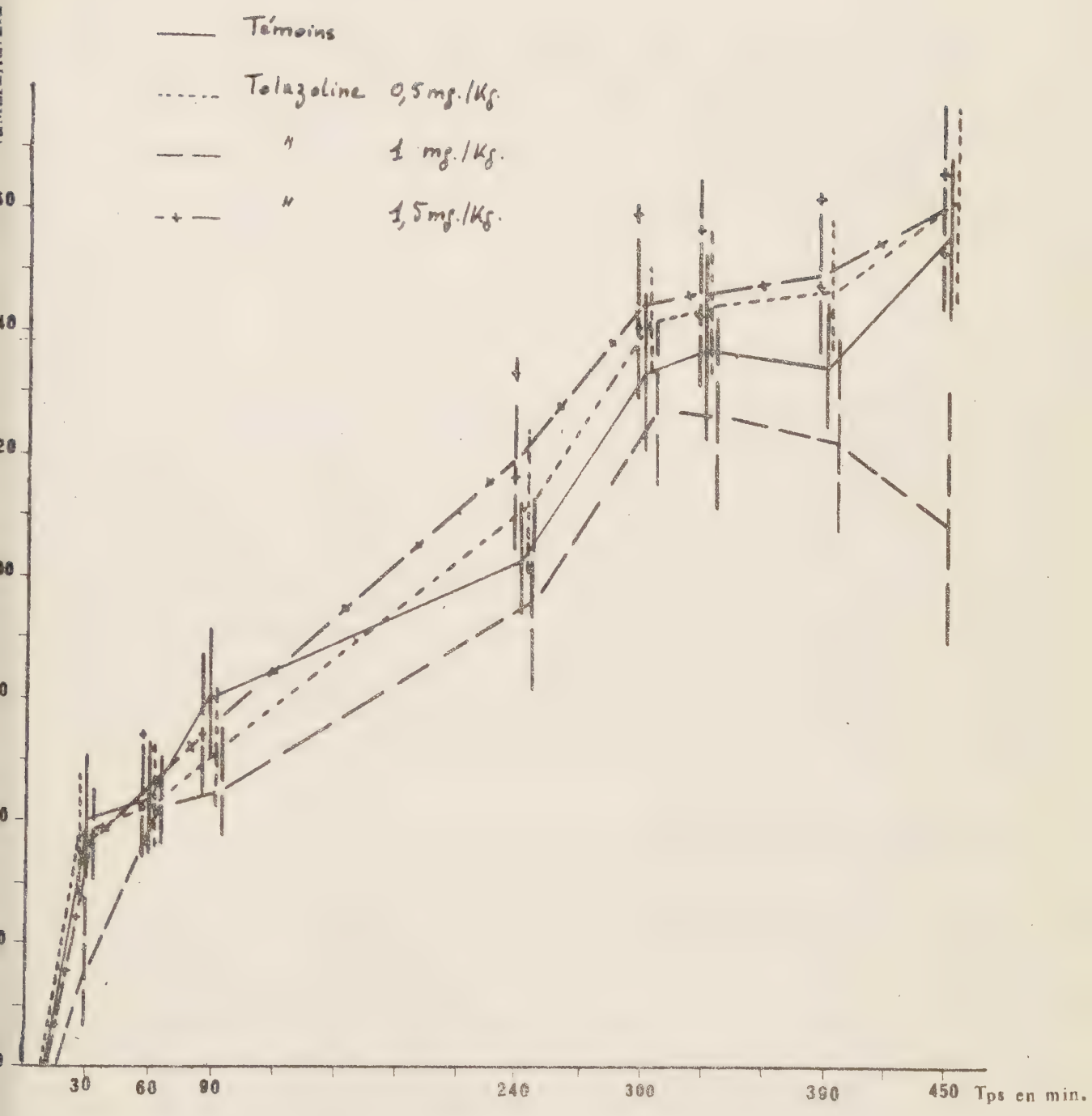


Fig.67. - Effet de la tolazoline sur l'oedème à la carragénine .

Pour faire cette étude, nous avons employé des ampoules de 1ml contenant 10mg de produit que nous avons diluées. Nous avons étudié l'action de la phentolamine sur des groupes de 10 rats Sherman mâles.

Les pourcentages d'inhibition sont reportés dans le tableau 26.

5.1.4.1- Oedème à l'exsudat

Des doses de 0,25 et 0,45 mg par kg, administrées par voie intra-péritonéale, et de 25mg par kg, injectées dans les muscles de la cuisse, ont été utilisées 30 minutes avant l'injection de l'exsudat. Aux doses les plus faibles, la phenlolamine a tendance à augmenter la réaction inflammatoire, 0,45mg accroissent celle-ci sensiblement (fig 68a - 68b). L'augmentation de l'oedème est de 20p.100 5 heures après l'injection de l'exsudat avec la dose de 0,25mg par kg en injection intra-péritonéale et de 30p.100 avec la dose de 0,45mg par kg.

5.1.4.2. - Action sur l'oedème à la carragénine

Aux doses de 0,25mg - 0,50mg par kg et de 0.60 mg par kg, la régitine n'a aucune action sur l'inflammation à la carragénine (69 a-b-c).

Conclusion: la régitine n'a pas d'action inhibitrice sur l'oedème à l'exsudat et à la carragénine, bien qu'ayant des propriétés sympatholytiques plus importantes que la tolazoline.

5.2. - Action des sympatholytiques exerçant leurs effets au niveau des récepteurs β .

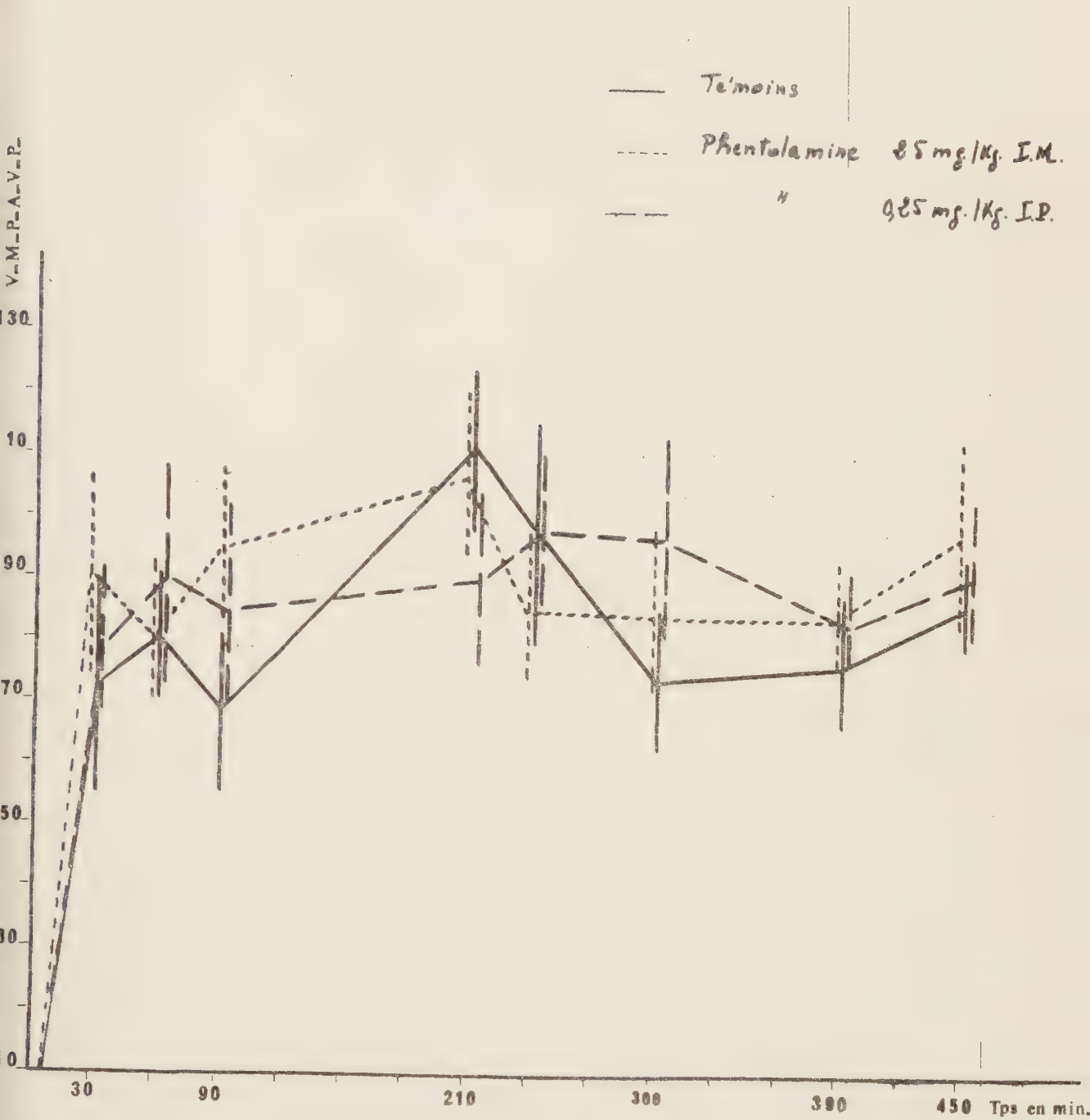


Fig.68a. - Effet de la phentolamine sur l'oedème à l'exsudat .

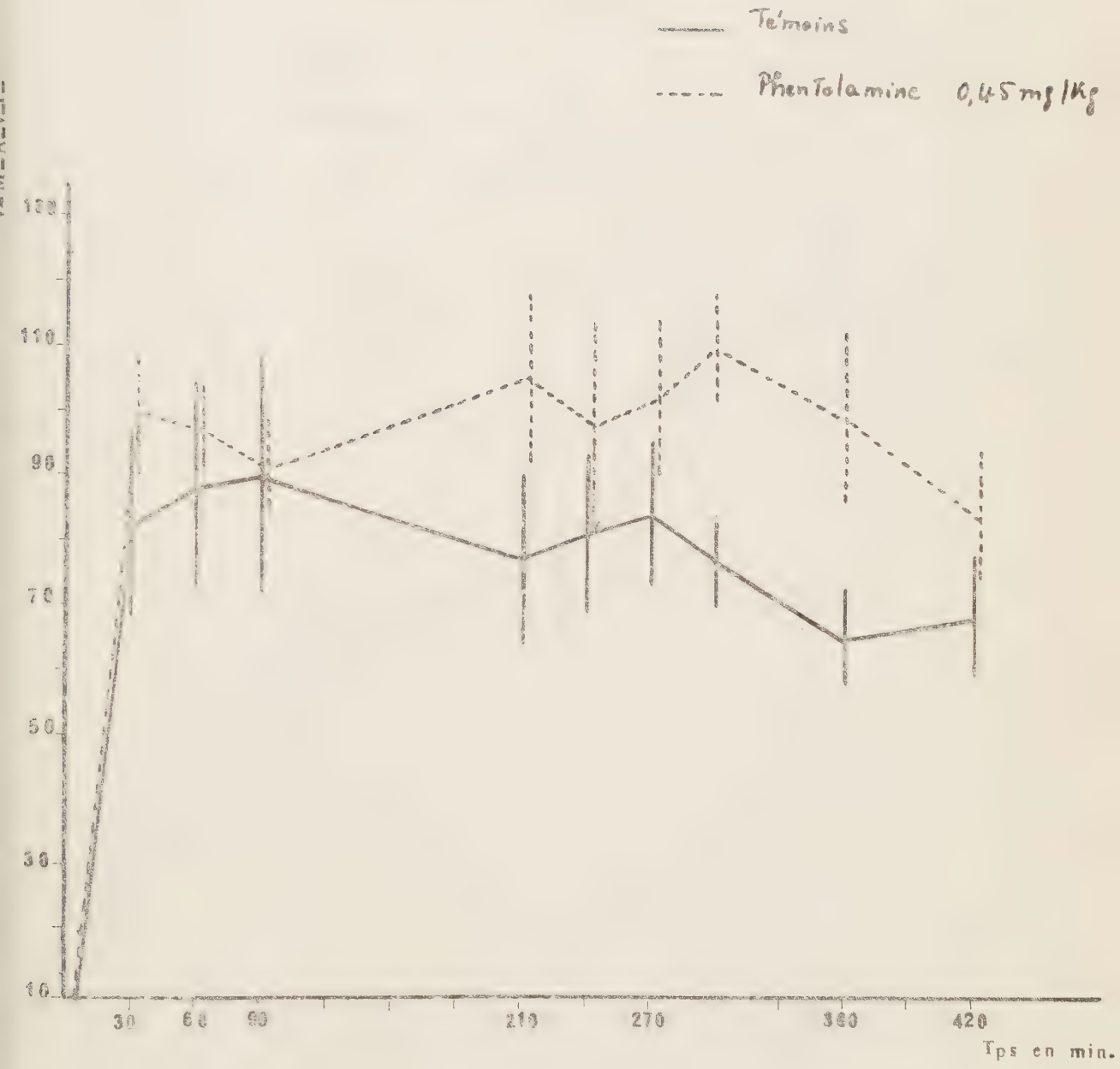


Fig.68b. - Effet de la phentolamine sur l'oedème à l'exsudat .

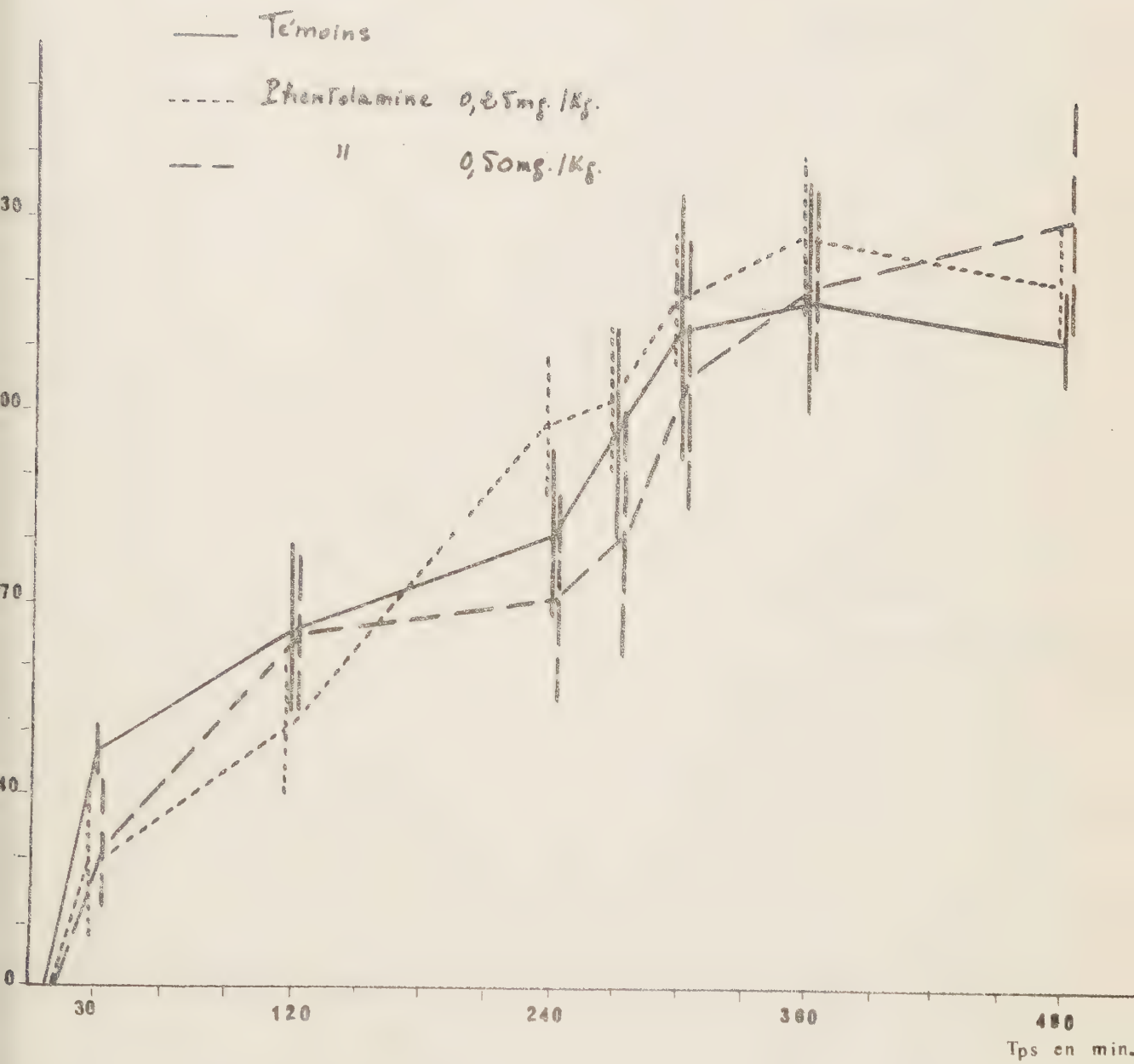


Fig.69a. - Effat de la phentolamine sur l'oedème à la carragénine .

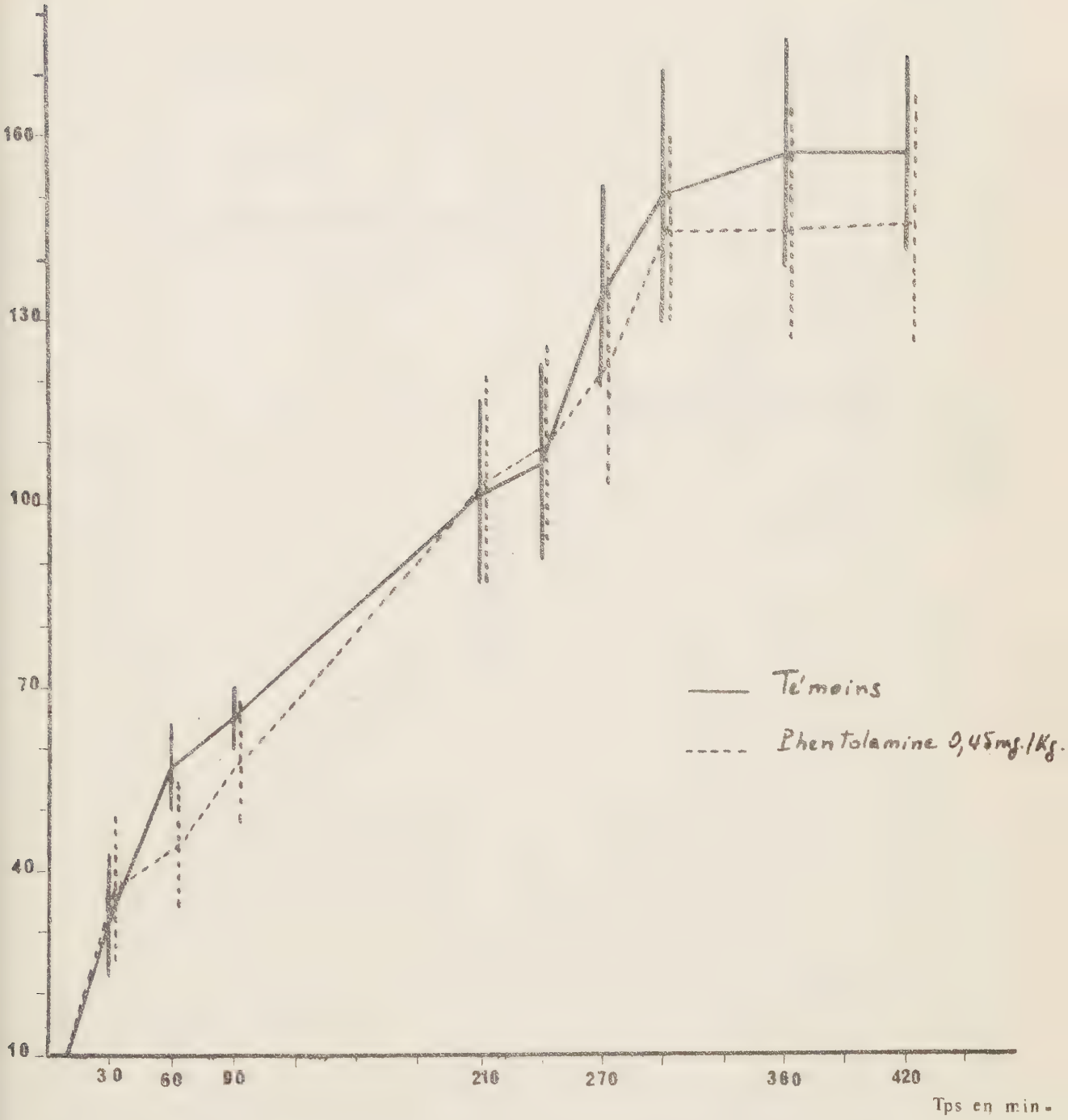


Fig.69b. – Effet de la phentolamine sur l'oedème à la carragénine .

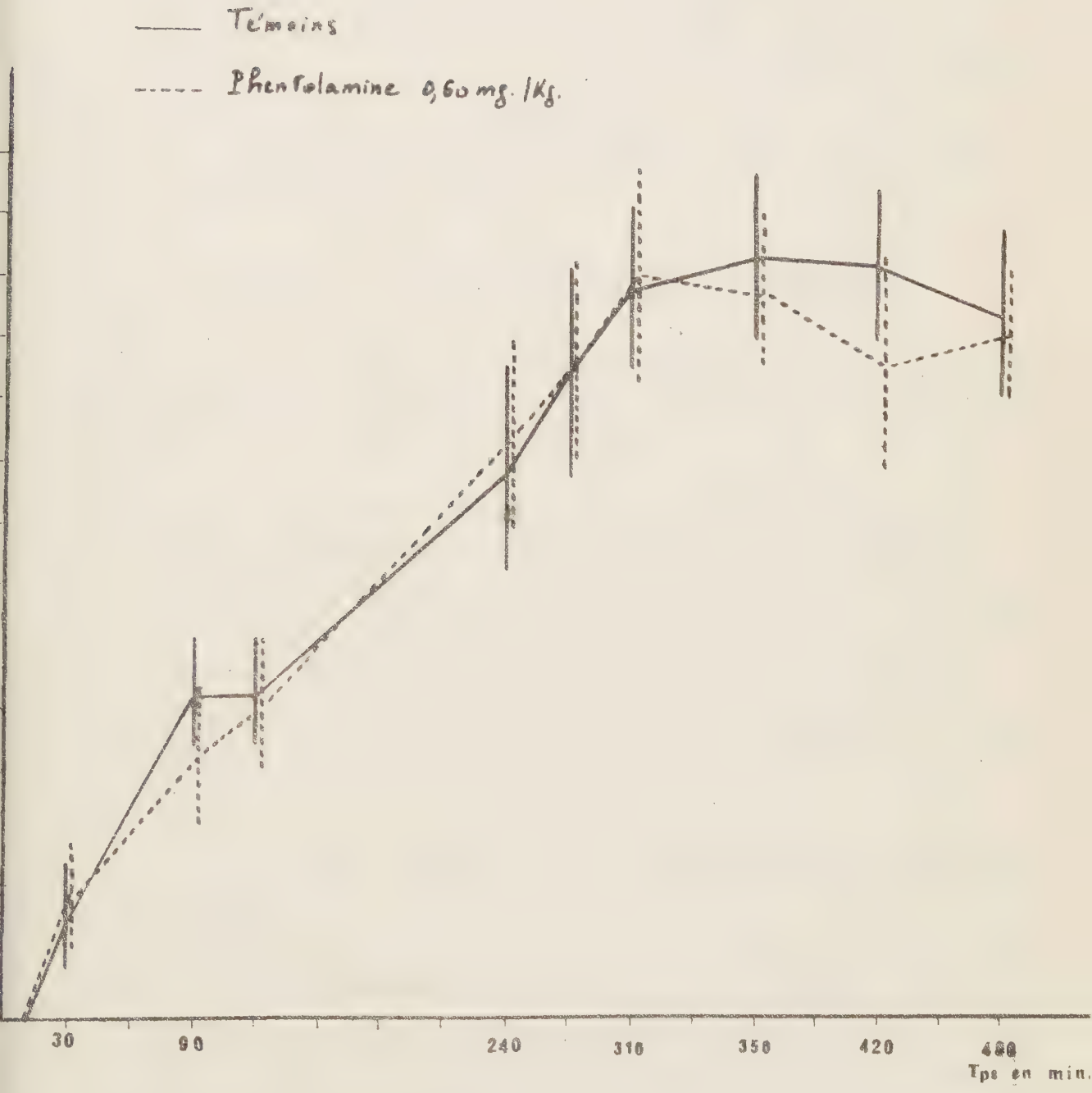


Fig.69c. – Effet de la phentolamine sur l'oedème à la carragénine .

Nous avons utilisé, comme médicament bloquant les effets inhibiteurs de l'adrénaline sur les récepteurs β, le propranolol ou indérol (146) (250). Cette substance a été administrée intra-péritonéalement, 30 minutes avant l'injection du dextran, de la carragénine et de l'exsudat, aux doses de 0,25 et 1mg par kg, à des groupes de 10 rats Sherman mâles.

Les pourcentages d'inhibition sont inscrits dans le tableau 26.

5.2.1. - Action sur l'oedème à l'exsudat

Les doses de 0,25mg par kg et 1mg par kg ont été étudiées successivement sur l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat inflammatoire.

La dose de 0,25mg par kg inhibe légèrement la réaction inflammatoire secondaire. Cette inhibition varie de 15 à 20p.100 (fig.70a). La dose de 1mg par kg de propranolol en injection intra-péritonéale, 30 minutes avant l'administration de l'exsudat, est plus efficace encore (fig.70). Son action inhibitrice se manifeste également sur la réaction secondaire qui est diminuée de 25p.100.

5.2.2. - Action sur l'oedème à la carragénine (fig.71)

A la dose de 0,25mg par kg en injection intramusculaire, le propranolol provoque une augmentation de l'oedème. 2 heures après l'injection de la substance phlogogène, elle est de 30p.100; 30 minutes après, cette augmentation passe à 20p.100, puis continue à

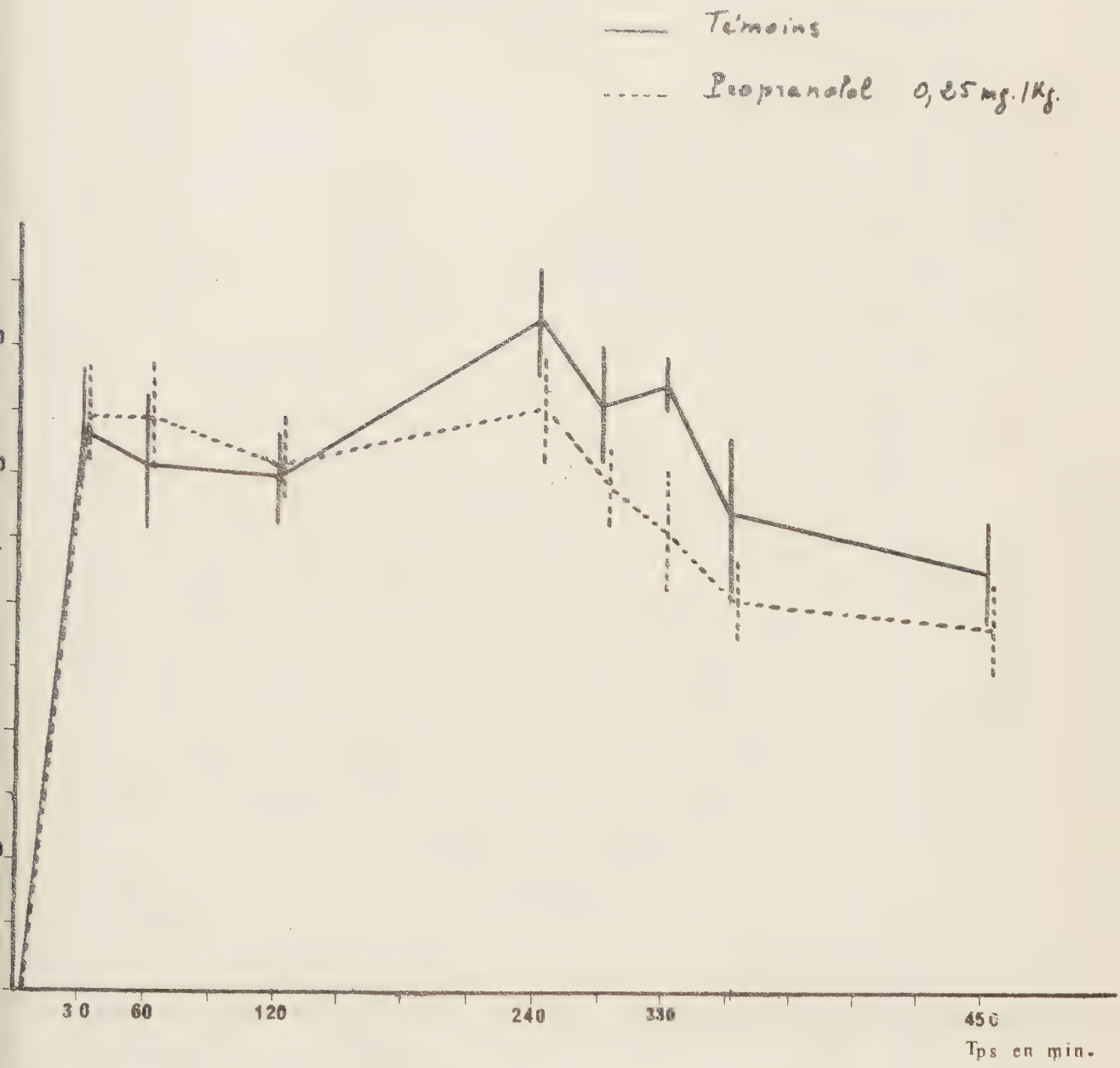


Fig.70a. - Effet du propranolol sur l'oedème à l'exsudat .

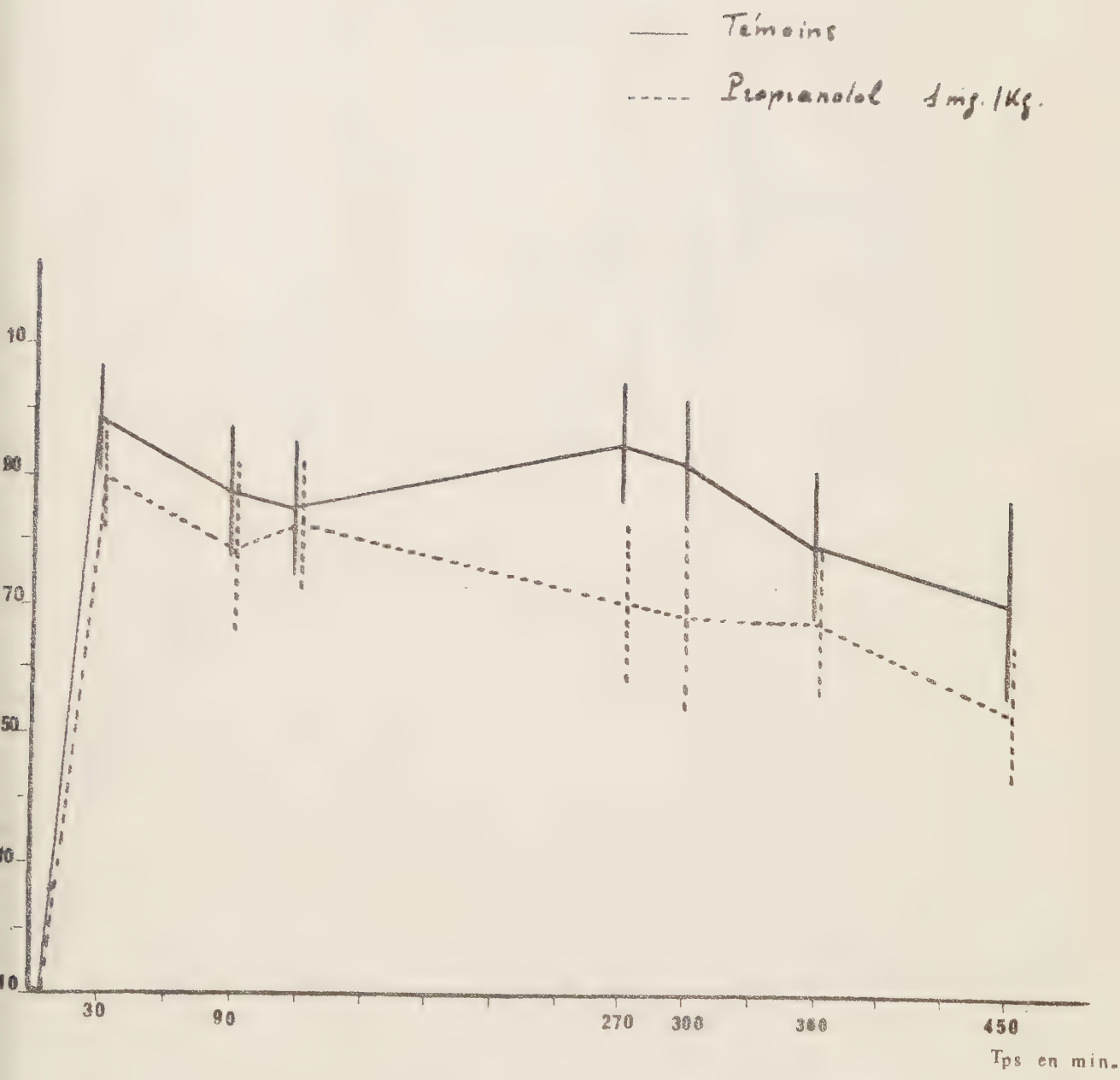


Fig.70b. - Effet du propranolol sur l'oedème à l'exsudat .

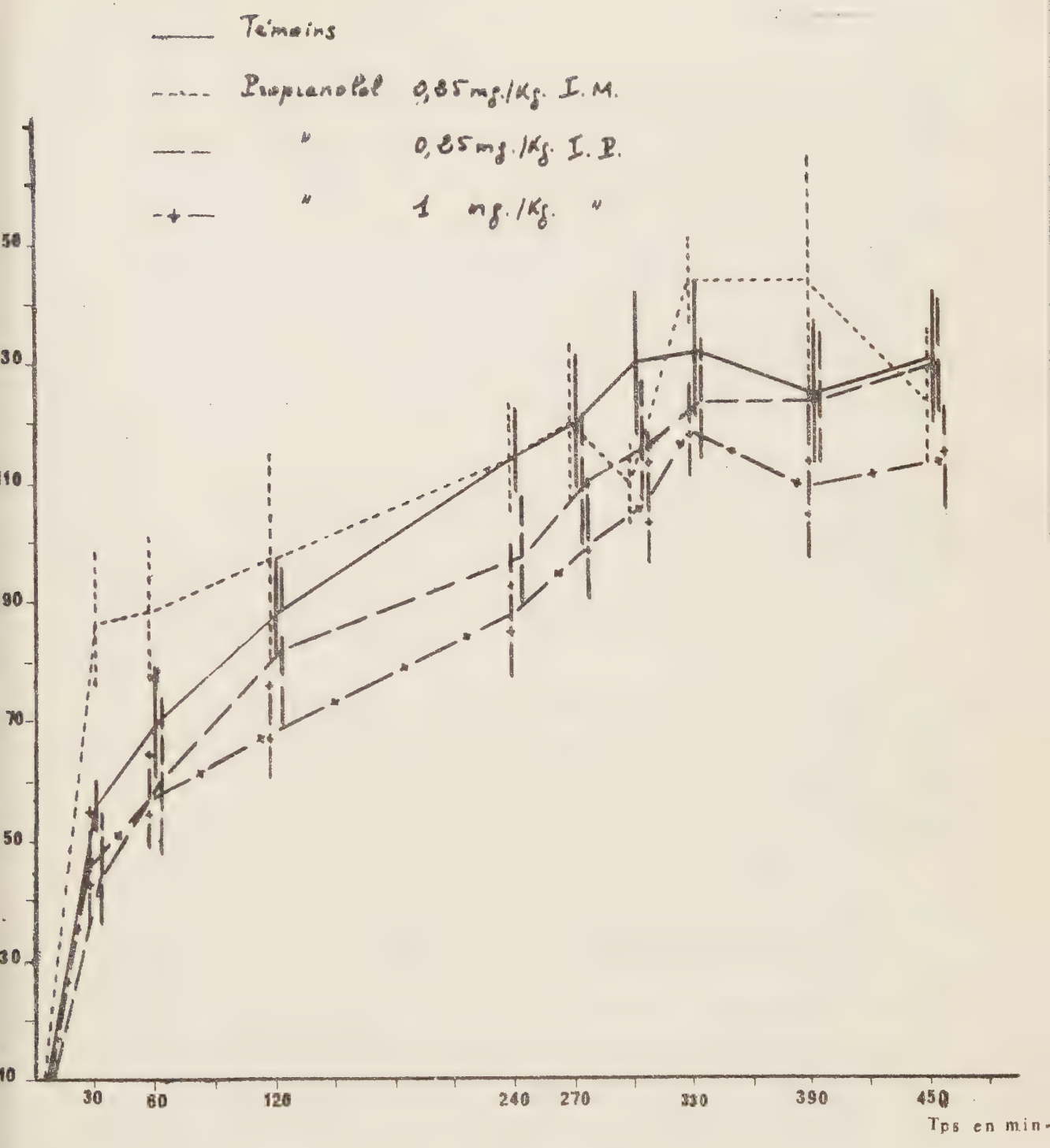


Fig.7I. - Effet du propranolol sur l'oedème à la carragénine .

diminuer progressivement pour devenir nulle. Il est possible que le propranolol en solution ait lui-même, dès son injection, une action phlogogène qui disparaît ensuite. 5 heures après l'injection de la carragénine, le propranolol semble inhiber l'oedème de 20p.100 comparativement à l'oedème obtenu chez les rats non traités. Mais cette action disparaît pour faire place à une augmentation du volume des pattes supérieures à celle constatée chez les rats témoins.

La dose de 0,25mg par kg en injection intra-péritonale provoque une légère inhibition de l'oedème, 4 heures après l'injection de la substance phlogogène (15p.100). Cette inhibition diminue ensuite et n'est plus statistiquement significative.

A la dose de 1mg par kg, on note une diminution nette de la réaction inflammatoire dès la 3ème heure de l'observation (20p.100). Cette diminution se maintient jusqu'à la 5ème heure (25p.100) pour devenir, ensuite, moins significative statistiquement.

5.2.3. - Action sur l'oedème au dextran

La dose de 1mg par kg étant légèrement active sur l'oedème à l'exsudat et à la carragénine, nous l'avons étudiée sur l'inflammation locale provoquée par le dextran. Son action est nulle (fig.72).
Conclusion: le propranolol, qui inhibe la deuxième phase de l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat, a une action moins puissante sur l'oedème à la carragénine et nulle sur l'oedème au dextran.

.../...

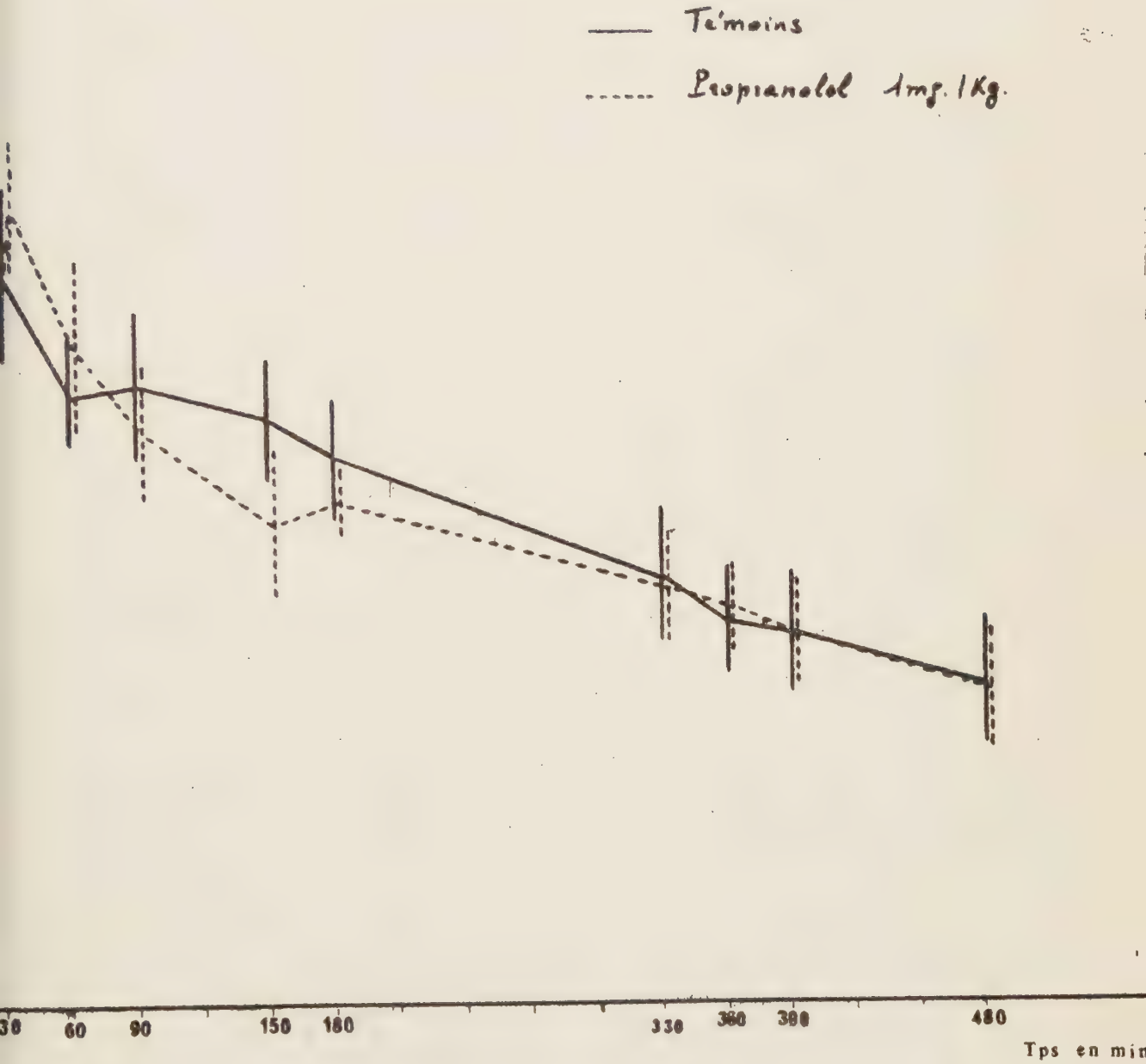


Fig.72. - Effet du propranolol sur l'oedème au dextran .

injectés 30 minutes avant la substance phlogogène

Substances utilisées	Lieu de l'injection	Doses injectées	Nombre d'animaux	Pourcentage d'inhibition — temps en minutes								
				30	60	90	120	240	300	330	450	480
Tolazoline		0	10									
Exsudat	IP	0,5mg/kg	-	+15	0		+ 4	+11	+19	+13	+11	
	-	1 -	-	+12	- 2		+ 3	+23	+30	+20	0	
	-	1,5 -	-	+14	+ 5		- 2	+20	+26	+20	+19	
Carragénine		0	10									
	IP	0,5mg/kg	-	0	+ 1	+ 8		- 9	- 8	- 8	- 6	
	-	1 -	-	+20	+ 2	+15		+ 9	+ 7	+10	+46	
	-	1,5 -	-	+ 3	0	+ 4		-16	-11	-10	- 5	
Phentolamine		0	10									
Exsudat	IM	25mg/kg	-	-18	0	-27		+12	-11		-11	
	IP	0,25	-	- 7	-10	-17		0	-22		- 5	
	-	0,45	-	-17	- 9	- 2		-17	-33			
Carragénine	IP	0	10									
		0,25mg/kg	-	+18			+16	-17	- 5			- 9
		0,45	-	- 4	+13	+ 7		- 3	+ 6			
		0,50	-	+15			+ 1	+10	+ 7			- 8
		0,60	-	- 4		-10	+ 2	- 6	- 2			+ 3

Substances utilisées	Lieu de l'injection	Doses injectées	Nombre d'animaux	Pourcentage d'inhibition — temps en minutes								
				30	60	90	120	240	300	330	450	480
Propranolol		0	10									
		0,25	-									
Exsudat	I.P.	0,25mg/kg	-	- 2	- 7		- 2	+15	+23			+ 9
		1 -	-	+ 9		+ 9	+ 2		+24		+17	
Carragénine		0	10									
	I.M.	0,25 -	-	-30	-19		- 9	0	+10	-17	+ 6	
	I.P.	0,25 -	-	+11	+ 9		+ 6	+12	+14	+ 7	0	
	-	1 -	-	+10	+13		+20	+26	+25	+13	+17	
Dextran		0	12									
	I.P	1mg/kg	-	-11	- 7	+ 7				+ 2		+ 1

5.3. -Discussion et conclusion sur l'effet anti-oedémateux des sympatholytiques

D'après les résultats obtenus, nous remarquons que:

1°) les sympatholytiques étudiés, la yohimbine, la corynanthine, l'ergotamine, la dihydro-ergotamine, la tolazoline, la régitine, le propranolol, tous inhibent plus ou moins la réaction inflammatoire provoquée par l'injection d'exsudat, à l'exception de la corynanthine et de la phentolamine. Cette dernière substance, dont l'action est uniquement sumpatholytique, augmente le développement de l'oedème. La tolazoline, qui agit sur l'oedème à l'exsudat, n'a eu aucune action sur l'oedème produit par la carragénine contrairement aux autres sympatholytiques (actifs sur cet oedème).

2°) Les sympatholytiques actifs sur l'oedème à l'exsudat ont deux types différents d'action. En effet, leur action respective sur les deux phases de cette réaction inflammatoire varie:

- certains inhibent essentiellement la première phase de la réaction à l'exsudat. Ce sont l'ergotamine, la dihydro-ergotamine qui ont, on le sait, des propriétés vaso-constrictrices. Ils diminuent d'une façon importante l'oedème à la carragénine.

- d'autres inhibent plus particulièrement la deuxième phase de la réaction à l'exsudat. Ce sont la yohimbine, la tolazoline. Ils agissent fai-

.../...

blement sur l'oedème à la carragénine. Il faut ajouter que, en plus de leurs propriétés sympatholytiques, ces substances possèdent une action vaso-dilatatrice.

3°) L'ergotamine et la yohimbine ont toutes deux été actives, mais de façon différente, sur l'inflammation même lorsque l'administration en a été faite 13 ou 24 heures avant l'injection de la substance phlogogène

- La yohimbine, active sur l'oedème à l'exsudat 30 minutes après son injection, inactive 13 et 24 heures après, agit sur l'oedème à la carragénine lorsqu'elle est administrée 13 heures et 24 heures avant le traitement par cette substance.

- l'ergotamine inhibe avec autant de puissance l'oedème à l'exsudat et à la carragénine, 30 minutes, 13 heures et 24 heures après son administration.

6 - Etude de l'action des sympathomimétiques sur l'inflammation expérimentale.

Nous avons essayé, sur les réactions inflammatoires, des médicaments agissant sur les éléments musculaires innervés par les terminaisons sympathiques en reproduisant les effets de la stimulation de ces éléments nerveux.

Parmi ces substances dont l'adréanline est le type, et qui a son rôle essentiel de vaso-constricteur

.../...

périphérique ajoute des propriétés anti-inflammatoires lorsqu'elle est administrée par voie générale ou locale (91) (113) (232) (242), nous avons choisi la nor-adrénaline, l'amphétamine, la naphtazoline (ces trois médicaments agissant essentiellement sur les récepteurs α) et l'isoprotérénol agissant sur les récepteurs β des cellules effectrices.

Les sympathicomimétiques sont reconnus pour agir puissamment in vivo contre la 5-hydroxy-tryptamine (236).

6.1. - Action des sympathomimétiques exerçant leur effet au niveau de l'effecteur

6.1.1. - Effets de la nor-adrénaline

Rappelons que la nor-adrénaline, synthétisée au niveau des structures nerveuses centrales et des terminaisons nerveuses adrénergiques, possède une activité anti(inflammatoire sur l'oedème au dextran et à l'ovalbumine (242) qu'elle perd lorsque les rats sont surrénalectomisés (113). Elle inhibe l'oedème au formol (327) (405), et conserve son action anti-inflammatoire lorsqu'elle est administrée localement sur le lieu du foyer inflammatoire (232).

Nous avons traité les animaux, immédiatement après l'injection de la substance phlogogène, avec une solution de nor-adrénaline préparée extemporanément. L'administration de la drogue se fait intrapéritonéalement.

Les pourcentages d'inhibition sont inscrits dans le tableau 27.

6.1.1.1. - Effets sur l'oedème à l'exsudat

Administrée aux doses de 0,08mg et 0,1mg par kg, la nor-adrénaline provoque une diminution de la première phase de la réaction inflammatoire provoquée par l'exsudat (20p.100). Cette action diminue ensuite et les résultats sont semblables à ceux du lot témoin (fig.73)

6.1.1.2 - Effets sur l'oedème à la carragénine (fig.74)

A la dose de 0,08mg par kg, la nor-adrénaline provoque une légère inhibition de l'inflammation consécutive à l'injection de carragénine, cette inhibition n'étant pas statistiquement significative. La dose de 0,1mg par kg produit une inhibition plus nette de l'oedème en fin d'observation, cette inhibition atteignant 30p.100 la 6ème heure pour diminuer ensuite. A la dose de 0,2mg par kg,l'action inhibitrice de la nor-adrénaline augmente. Elle est statistiquement significative 5 heures et demie après l'injection de la carragénine, elle est alors de 30p.100. L'inhibition augmente encore une demi-heure après (35p.100) puis diminue sans devenir nulle.

6.1.1.3. - Effets de la nor-adrénaline sur l'oedème au dextran.

La dose de 0,2mg par kg denor-adrénaline provoque une inhibition statistiquement non significative sur l'oedème au dextran, comme on peut le voir sur la figure 75.

.../...

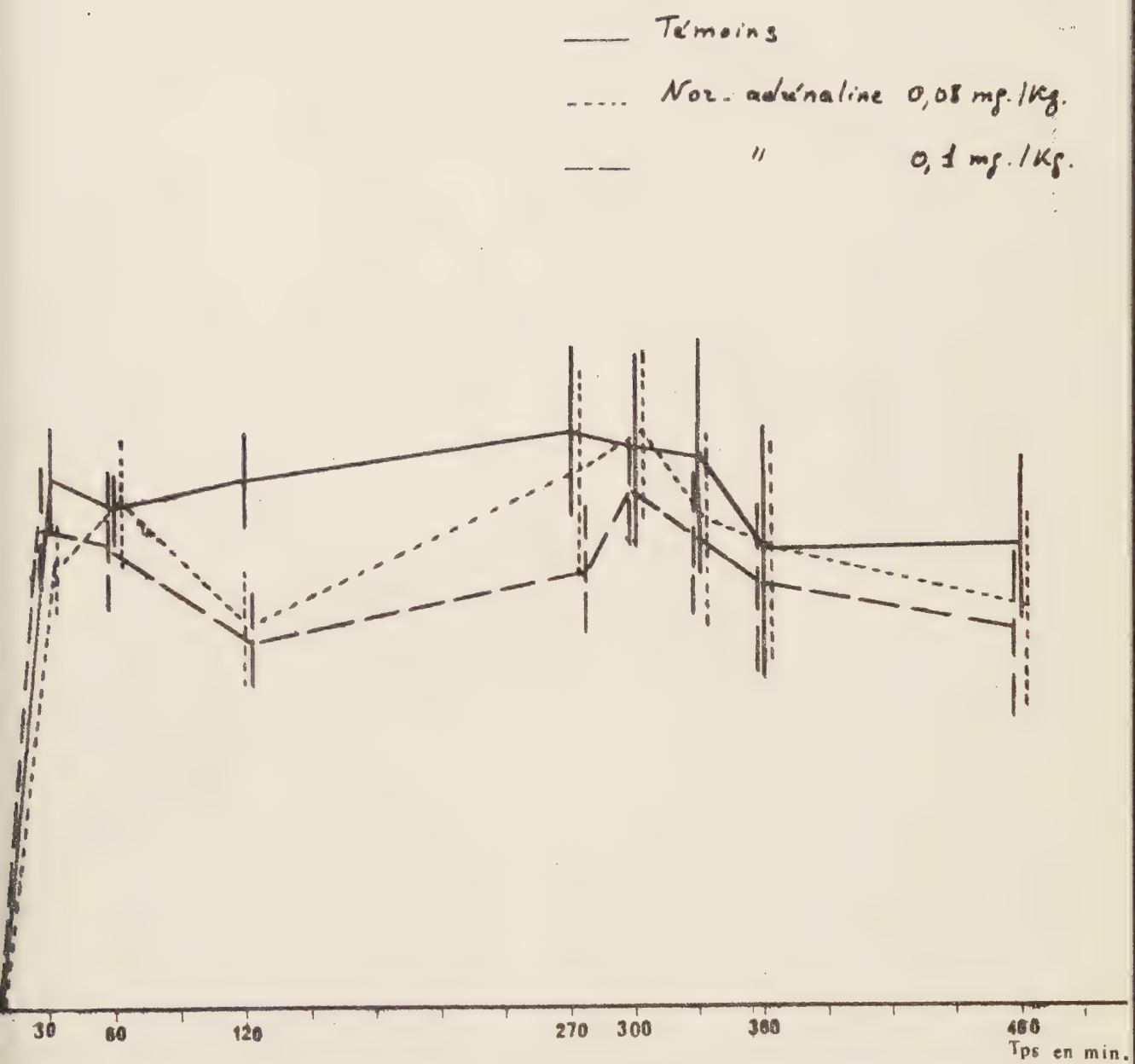


Fig.73. - Effet de la Nor-adrénaline sur l'oedème à l'exsudat .

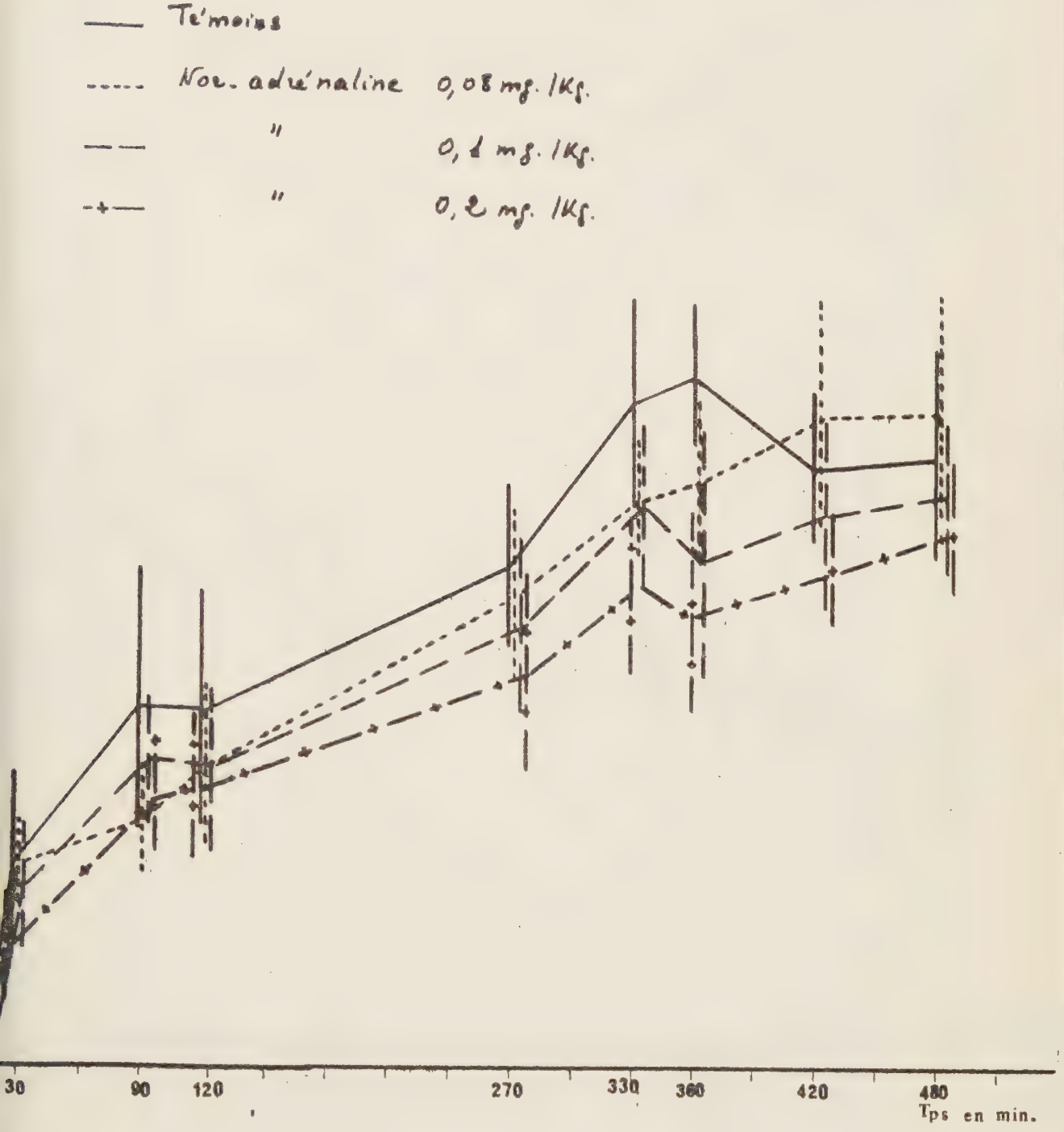


Fig.74. - Effet de la Nor-adrénaline sur l'oedème à la carragénine .

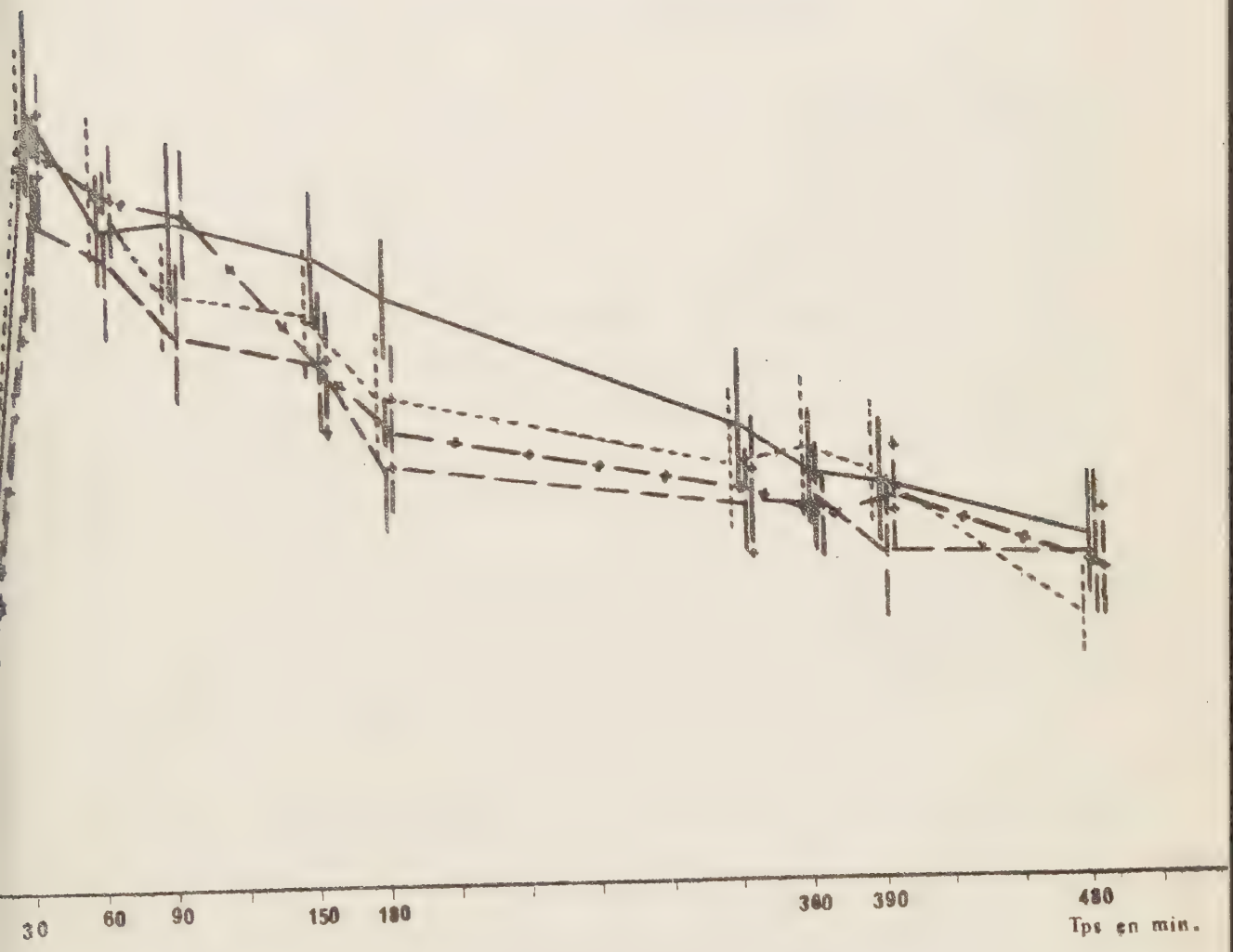


Fig.75. - Effet de la Nor-adrénaline, de la naphtazoline et de l'isoprotérénol sur l'oedème au dextran .

Conclusion: La nor-adrénaline est active sur la première phase de l'oedème à l'exsudat. Elle inhibe partiellement l'augmentation de volume produite par la réaction inflammatoire à la carragénine. Son action s'est révélée faible sur l'oedème au dextran.

6.1.2. - Effets de l'amphétamine

L'amphétamine, dont l'action sympathomimétique est due à la libération du médiateur nor-adrénalique à partir des granules situées au voisinage des terminaisons nerveuses, possède également une activité anti-sérotoninique non négligeable (236). Elle n'a aucune action sur l'oedème au dextran (546), mais antagonise modérément l'inflammation provoquée par le formol (405), n'ayant que très peu d'action sur les changements survenus dans la perméabilité des parois capillaires après irritation (592).

Pour pouvoir étudierl'action de l'amphétamine sur l'oedème inflammatoire, nous avons injecté la solution de cette substance 30 minutes avant l'injection de la substance phlogogène.

Les pourcentages d'inhibition sont inscrits dans le tableau 27.

6.1.2.1. - Effets sur l'oedème à l'exsudat

Des doses de 0,5 - 1 et 1,5mg par kg ont une action inhibitrice non statistiquement significative (fig.76)

.../...

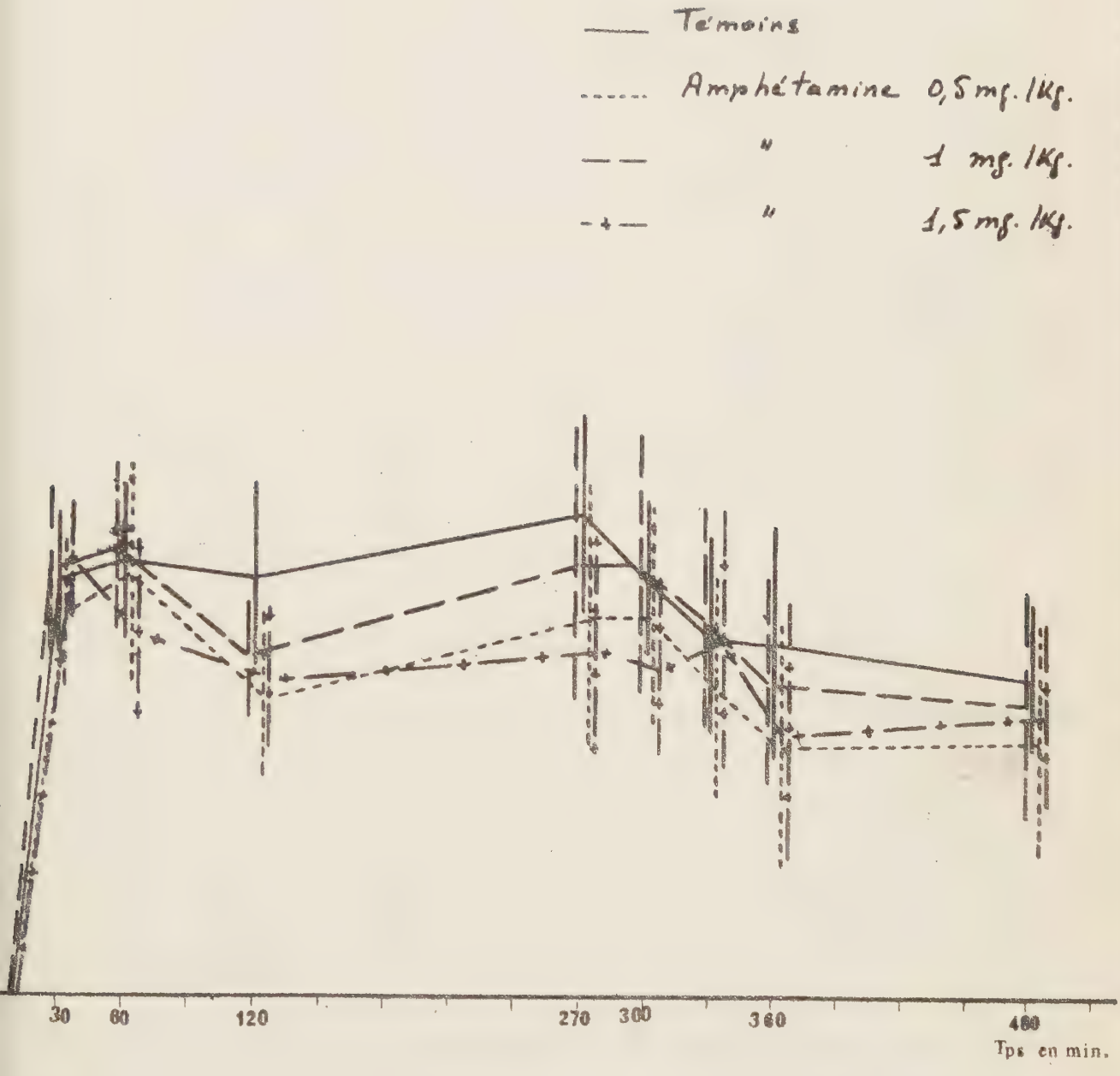


Fig.76. - Effet de l'amphétamine sur l'oedème à l'exsudat .

6.1.2.2. - Effets sur l'oedème à la carragénine

Aux doses de 0,5 et 1mg par kg, l'amphétamine n'a aucune action sur l'oedème à la carrégènine. A la dose de I,5mg, l'amphétamine provoque une inhibition de 20 à 25p.100 (fig.77) au début de l'observation. Cette action inhibitrice diminue 3 heures après l'injection de la substance phlogogène.

Conclusion: L'amphétamine, bien qu'ayant des propriétés vaso-constrictrices et anti-sérotoniniques (236), n'a aucune action sur l'oedème au dextran(546) et à l'exsudat. Par contre, elle inhibe partiellement cependant à la dose de 1,5mg par kg, la réaction inflammatoire des tissus de la patte provoquée par l'injection de carragénine, ceci pendant 3 heures. Cette action s'estompe ensuite.

6.1.3. - Effets de la naphtazoline

Cette substance, dont les effets vaso-constricteurs sont plus intenses et plus prolongés que ceux del'adrénaline, a été utilisée à des doses de 1,5 - 2,5 - 5 et 7,5mg par kg, administrées en injections intra-péritonéales, respectivement 30 minutes et 13 heures avant le traitement par la substance phlogogène.

Les pourcentages d'inhibition sont inscrits dans le tableau 27.

.../...

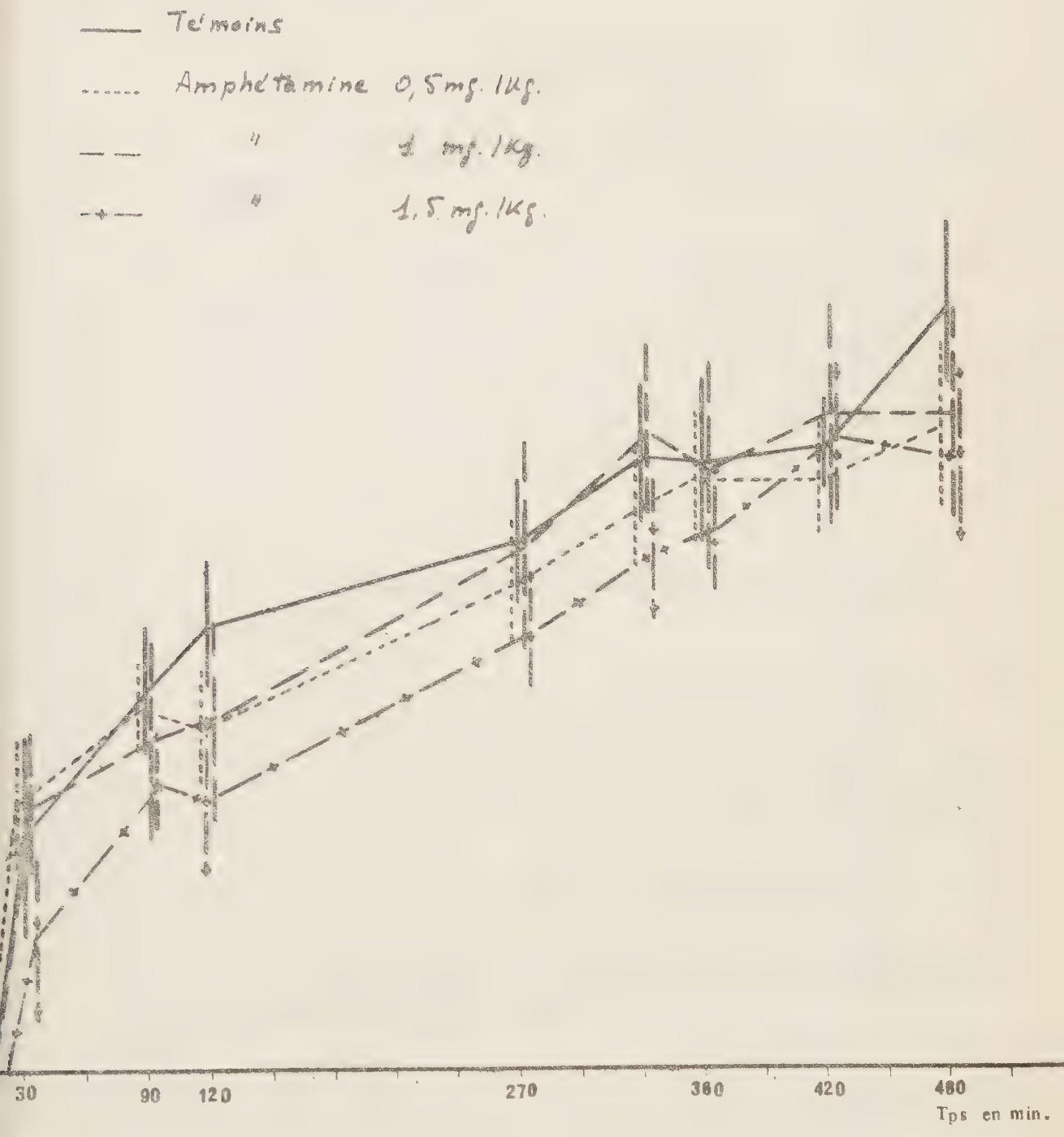


Fig.77. - Effet de l'amphétamine sur l'oedème à la carragénine .

6.1.3.1. - Oedème à l'exsudat

- Administration 30 minutes avant l'injection d'exsudat

L'inhibition de l'oedème est très importante pendant les 8 heures que dure l'expérience, aussi bien pour les doses de 1,5 et 2,5 que 7,5mg par kg (fig.78). De 40p.100, 2 heures après l'injection de la substance phlogogène, elle passe à 50p.100 deux heures après. Elle est encore de 30p.100 en fin d'observation.

- Administration 13 heures avant l'injection de l'exsudat.

L'action inhibitrice est encore non négligeable et statistiquement significative, surtout pour la dose de 5mg par kg et pendant la première phase de la réaction (25p.100) comme le montre la figure 79.

6.1.3.2. - Oedème à la carragénine

- Administration 30 minutes avant l'injection de la substance irritante

Aux doses de 2,5 - 5 et 7mg par kg, la privine provoque une inhibition très importante de l'oedème à partir de la 2ème heure après l'injection de l'irritant (fig.80). L'inhibition,qui est de 20p.100 une demi-heure après l'injection de la carragénine, augmente pour être, 4 heures après, de 40p.100 pour les doses de 2,5 et 5mg par kg et de 45p.100 pour la dose de 7,5mg par kg.

.../...

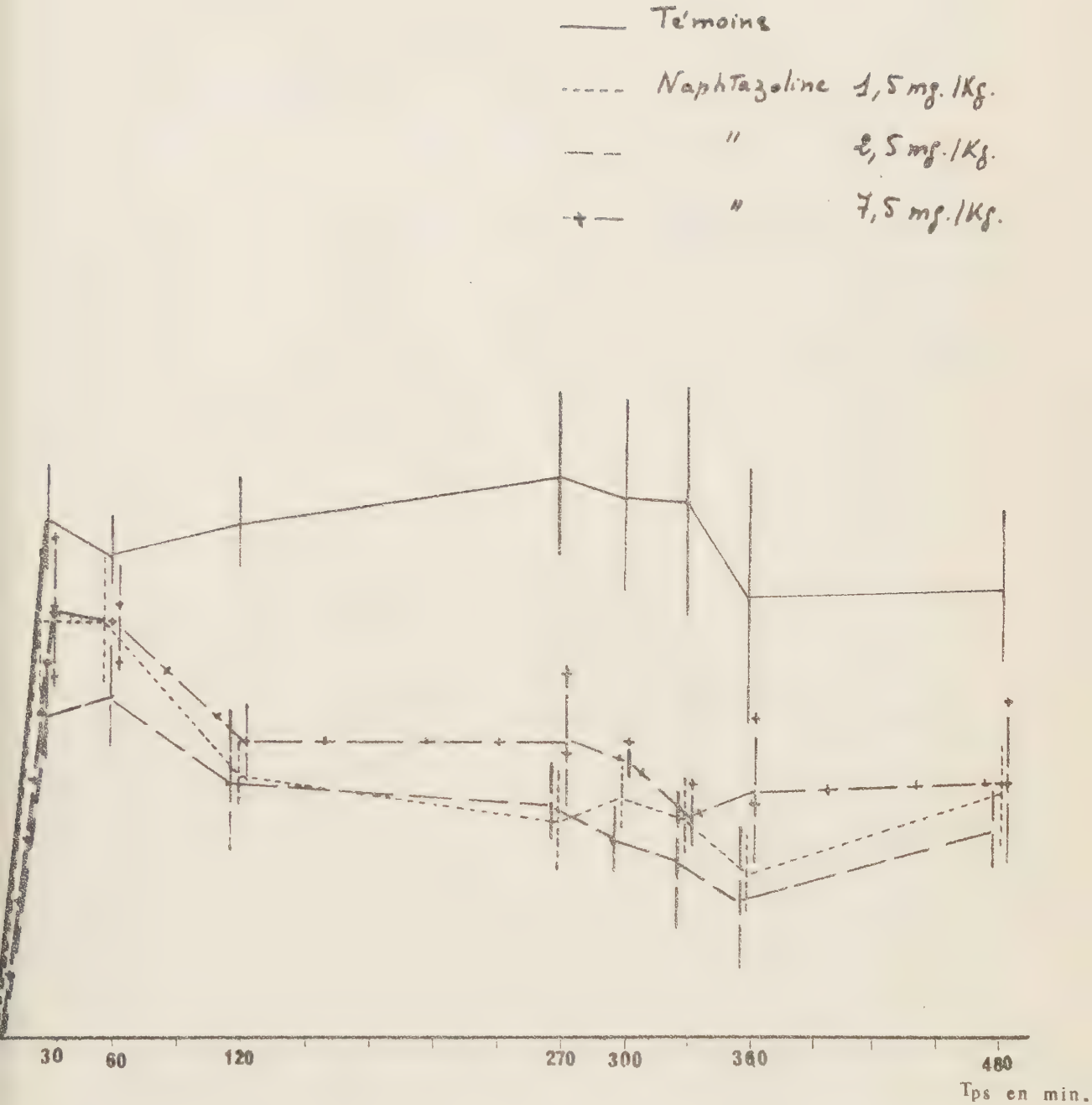


Fig.78. - Effet anti-oedémateux de la naphtazoline injectée 30 minutes avant l'exsudat .

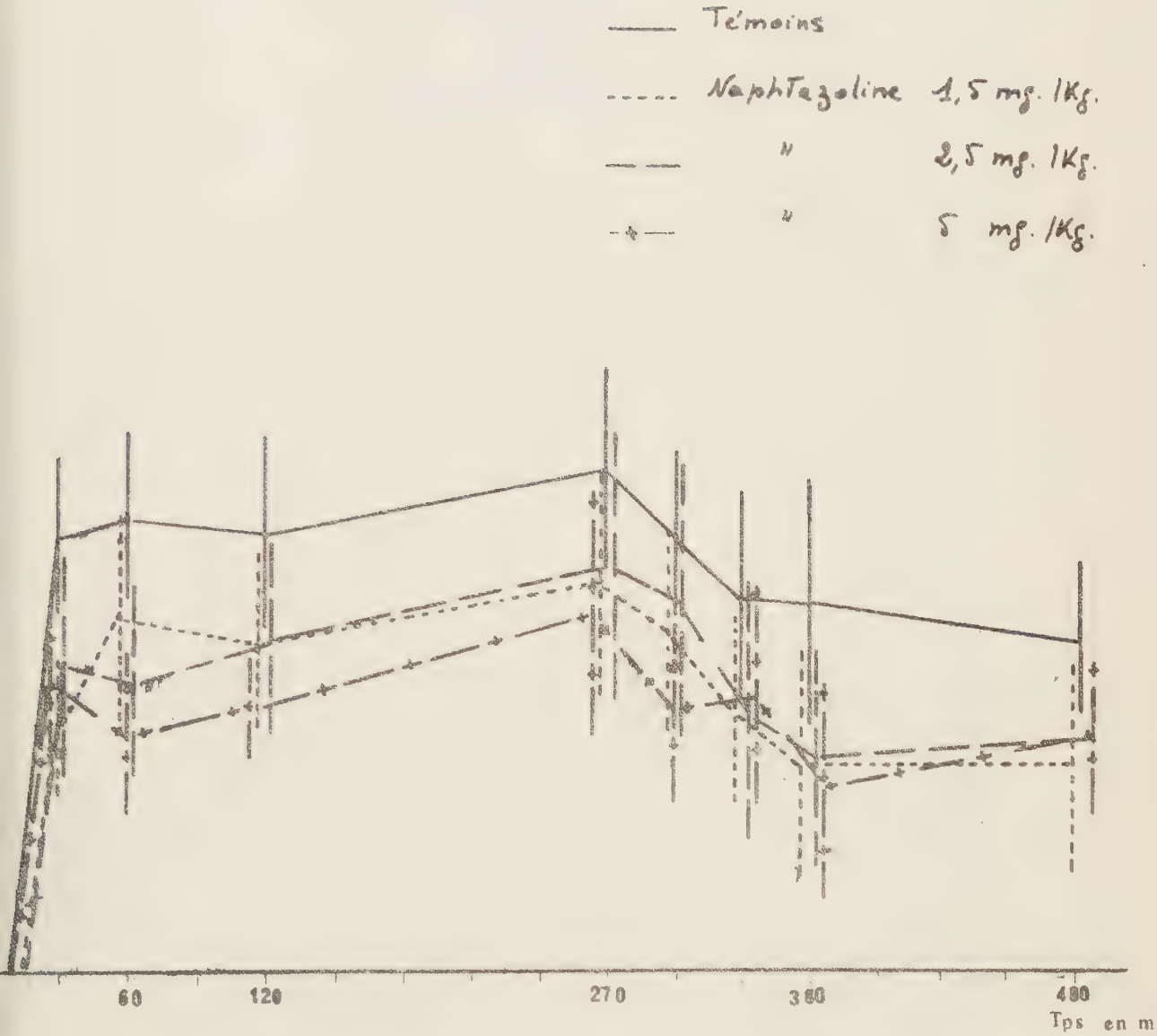


Fig.79. - Effet anti-oedémateux de la naphtazoline injectée 13 heures avant l'exsudat .

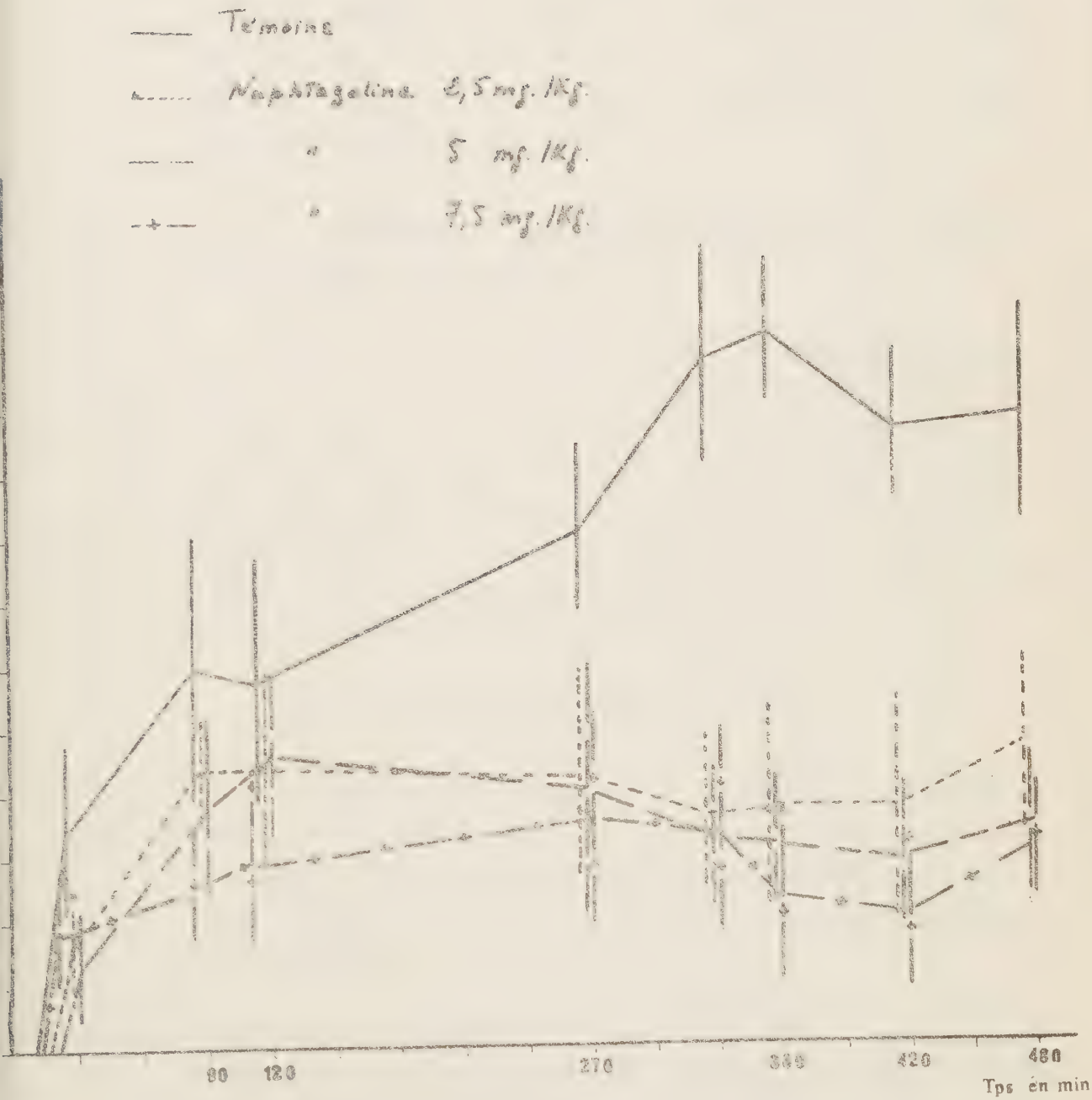


Fig.80. - Effet anti-oedémateux de la naphtazoline injectée 30 minutes avant la carragénine .

Cette inhibition de l'oedème ne cesse de croître, 6 heures après l'injection de la carragénine, elle est de 70p.100, pour la dose de 2,5mg par kg, de 80p.100 pour la dose de 5mg par kg et 85p.100 pour la dose de 7,5mg par kg.

- Administration 13 heures avant l'injection de la carragénine (fig.81)

A la dose de 1,5mg par kg, la privine n'a pas d'action sur l'oedème. Aux doses de 2,5mg et 5mg parkg l'inhibition de l'oedème est statistiquement significative 2 heures après l'injection de la substance phlogogène. La diminution de l'oedème est alors de 25p.100 avec la dose de 2,5mg par kg et de 35p.100 avec la dose de 5mg par kg. Cette diminution se maintient pendant presque toute l'observation.

6.1.3.3. - Oedème au dextran

La dose de 2,5mg par kg injectée 1 demi-heure avant le traitement par le dextran, inhibe légèrement l'oedème (15p.100) pendant 3 heures environ, mais les résultats ne sont pas significatifs statistiquement (fig.75)

Conclusion: L'inhibition de la réaction des tissus à l'exsudat et à la carragènine devient importante deux heures après le traitement avec de la privine injectée 30 minutes avant l'administration de la substance phlogogène. L'action de la naphtazoline se maintient

.../...

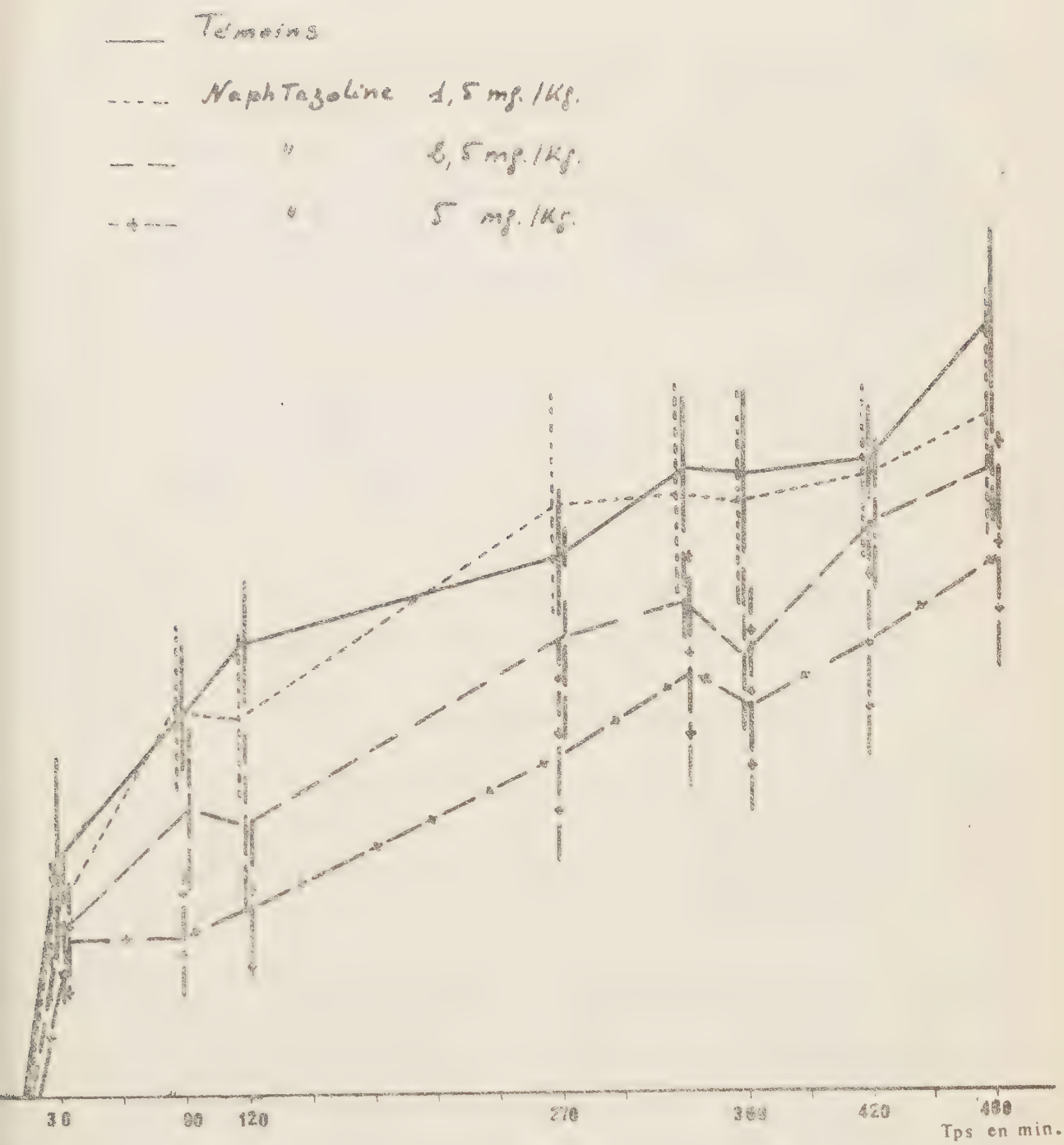


Fig.8I. - Effet anti-oedémateux de la naphtazoline injectée 13 heures avant la carragénine .

avec la même intensité pendant les 8 heures que dure l'observation. Le volume de la patte semble être stabilisé, alors qu'avec les autres médicaments, que nous avons trouvés anti-phlogogènes, l'oedème continue à évoluer. Sur l'oedème au dextran, l'inhibition est beaucoup plus faible et ne présente pas le même aspect.

L'administration de la naphtazoline, 13 heures avant l'injection de la substance phlogogène, inhibe encore la réaction inflammatoire sans changer le profil des courbes de pourcentage d'oedème.

6.2. - Action des sympathomimétiques exerçant leur effet au niveau de l'effecteur β.

6.2.1. - Effets de l'isoprotérénol

Cette substance, qui agit sur les récepteurs β, est la plus active des catécholamines comme antagoniste de la 5-hydroxytryptamine (236). L'isoprotérénol bloque l'action de la sérotonine.

L'isoprotérénol a été administré sous forme d'injections intra-péritonéales, 30 minutes avant l'administration de la substance phlogogène, aux doses de 0,5mg - 1mg et 1,5mg par kg.

Les pourcentages d'inhibition sont inscrits dans le tableau 27.

.../...

6.2.1.1. - Action sur l'oedème à l'exsudat. (fig.82)

Des doses de 0,5 - 1 et 1,5mg par kg ont été étudiées sur l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat. Les doses de 0,5mg et 1mg par kg inhibent l'oedème deux heures après l'injection de la substance phlogogène (20p.100), et cette inhibition persiste pendant toute la durée de l'observation. La dose de 1,5mg par kg agit plus activement sur l'oedème et, dès la première mesure, l'écart des courbes représentant la V.M.P.A.V.P. des rats traités et des rats témoins est de 20p.100. Cette inhibition se maintient pendant toute la durée de l'observation (fig.81)

6.2.1.2. - Action sur l'oedème à la carragénine

L'isoprotérénol n'a aucune action sur l'oedème à la carragénine (fig.83).

6.2.1.3. - Action sur l'oedème au dextran

La dose de 1mg par kg d'isoprotérénol n'inhibe pas l'oedème produit par l'injection de dextran dans les tissus de la patte du rat (fig.75).

Conclusion: L'isoprotérénol inhibe la seconde phase de l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat mais n'a aucune action sur l'oedème à la carragénine et au dextran. Son action anti-inflammatoire est incomplète.

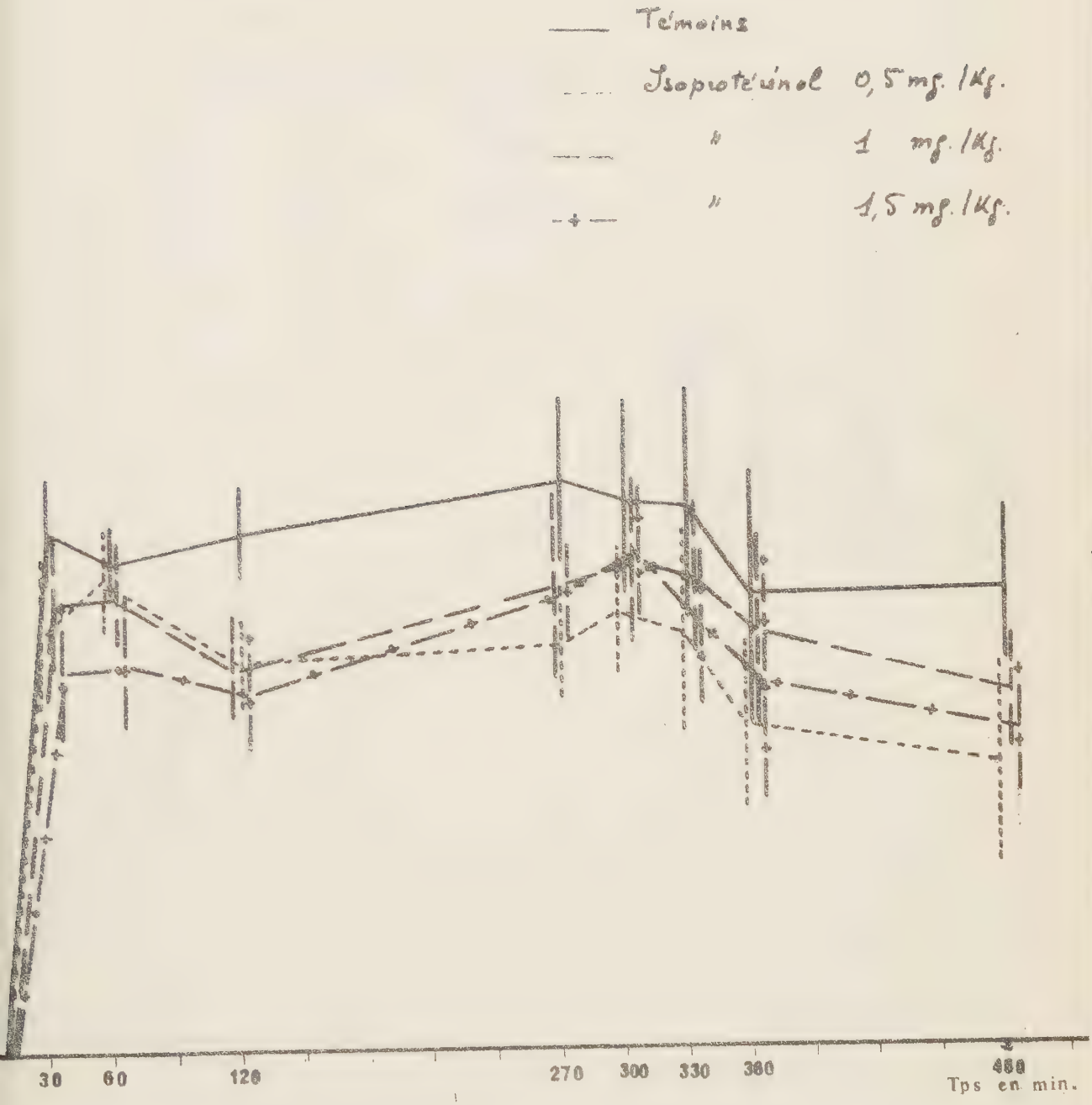


Fig.82. - Effet de l'isoprotérénol sur l'oedème à l'exsudat .

TABLEAU 27 - Effet anti-oedémateux de différents sympathicomimétiques sur l'oedème de la patte

Substances utilisées	interv. temps entre inj. med. et subst. phlogo.	Doses injectées I.P.	Nombre d'animaux	Pourcentages d'inhibition temps en minutes 30	60	90	120	270	330	360	480
		0	10								
Nor-adrénaline											
Exsudat	0	0,08mg/kg	-	+14	0		+23	+ 7	+12	0	+10
	-	0,1 -	-	+ 8	+ 6		+25	+12	+14	+ 6	+14
		0	10								
	-	0,8 -	-	+ 1		+20	+ 9	+ 5	+17	+17	- 8
Carragénine	-	0,1 -	-	+ 4		+10	+ 9	+10	+18	+30	+ 7
	-	0,2 -	-	+14		+16	+13	+18	+31	+38	+12
	-	0 -	12								
Dextran	-	0,2 -		+ 3	- 6	+10			+ 6	- 2	+11
Amphétamine		0	10								
	30min.	0,5mg/kg	-	+ 5	+ 2		+19	+16	+ 7	+15	+10
Exsudat	-	1 -	-	- 2	- 2		+12	+ 8	- 3	+ 6	+ 4
	-	1,5 -	-	0	+11		+15	+20	0	+14	+ 6
		0	12								
	30min.	0,5 -	-	- 5		+ 3	+17	+ 6	+ 8	+ 3	+20
Carragénine	-	1 -	-	- 5		+ 7	+16	0	0	0	+17
	-	1,5 -	-	+17		+15	+28	+14	+17	+12	+25

TABLEAU 27 - (suite)

Substances utilisées	interv. temps entre inj. med. et subs. phlo	Doses inject. I.P	Nombre d'animaux	Pourcentages d'inhibition Temps en minutes							
				30	60	90	120	270	330	360	480
Naphtazoline		0	10								
	30min.	1,5mg/kg	-	+16	+10		+40	+55	+49	+43	+33
	-	2,5 -	-	+31	+10		+41	+52	+56	+47	+36
	-	7,5 -	-	+14	+22		+34	+42	+49	+30	+30
Exsudat		0	12								
	13heu.	1,5mg/kg	-	+28	+15		+16	+17	+17	+24	+19
	-	2,5 -	-	+20	+25		+16	+15	+16	+23	+15
	-	5 -	-	+22	+32		+25	+20	+17	+28	+15
		0	10								
	30min.	2,5mg/kg	-	+18		+16	+15	+39	+73	+75	+52
	-	5 -	-	+21		+22	+14	+41	+76	+82	+65
	-	7,5 -	-	+16		+34	+29	+45	+76	+89	+68
Carragénine	13heur	0	12								
	-	1,5mg/kg	-	+10		0	+12	- 8	+ 4	+ 4	+16
	-	2,5 -	-	+11		+16	+30	+14	+20	+30	+23
	-	5 -	-	+14		+36	+43	+32	+32	+37	+38
Dextran	-	0	12								
	30min	2,5mg/kg	-	+15	+ 4	+16			+11	+10	+ 2

TABLEAU 27 - (suite)

Substances utilisées	interv. entre inj. med et subs phlogogène	Doses injectées I.P.	Nombre d'animaux	Pourcentages d'inhibition temps minutes							
				30	60	90	120	270	330	360	480
Isoprotérénol			10								
	30min		-	+15	+ 3		+20	+26	+19	+20	+28
Exsudat	-		-	+11	+ 6		+21	+17	+11	+ 5	+17
	-		-	+22	+17		+25	+18	+19	+13	+23
			10								
	30min	0,5mg/kg	-	+15		+8	+10	+14	+15	+23	+16
Carragénine	-	1 -	-	+ 9		+10	+10	+14	+20	+27	+21
	-	1,5 -	-	+ 9		+10	- 8	- 3	+ 9	+17	+20
		0	12								
Dextran	30min	1mg/kg	-	- 6	- 5	- 1			+10	+ 5	+ 4

6.3. - Discussion et conclusions sur l'effet anti-oedémateux des sympathomimétiques.

L'action inhibitrice des sympathomimétiques étudiés, la nor-adrénaline, l'amphétamine, la naphtazoline et l'isoprotérénol s'est révélée peu homogène.

Seule l'amphétamine n'a eu aucune action sur l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat alors qu'elle a eu une action très faible sur l'oedème à la carragénine malgré des propriétés inhibitrices de cette substance sur la perméabilité capillaire (408).

La nor-adrénaline, qui a diminué fortement l'oedème produit par la carragénine, a uniquement inhibé la première phase de l'oedème à l'exsudat. Son action a été faible sur l'oedème au dextran.

La naphtazoline et l'isoprotérénol ont agi sur la deuxième phase de l'oedème à l'exsudat en inhibant le développement de l'oedème, mais seule la naphtazoline a diminué l'oedème produit par la carragénine. La naphtazoline, dont l'action est très puissante et prolongée, a inhibé d'une façon encore très importante les oedèmes à l'exsudat et à la carragénine même lorsque l'injection a été faite 13 heures avant le traitement par la substance phlogogène.

.../...

7 - Etude des libérateurs des catécholamines sur l'inflammation

Nous allons étudier les effets anti-inflammatoires de deux libérateurs de catécholamines: la réserpine et la guanéthidine, substances mettant en liberté les amines biogènes stockées sous forme inactive et liées dans les granules situés le long des axones nerveux du système sympathique.

7.1. - La réserpine

Cet alcaloïde du Rauwolfia serpentina provoque, rappelons-le, une déplétion en nor-adrénaline des terminaisons sympathiques des parois du coeur, des vaisseaux et de la peau (221), une déplétion en catécholamines des médullo-surrénales (327). Elle favorise également une diminution du taux sanguin de ces amines, en réduisant la capacité de liaison des catécholamines présentes dans les granules du tissu nerveux sympathique, et en facilitant le contact entre elles et la monoamine-oxydase. La monoamine oxydase, constituée par un ensemble d'enzymes (266), catalyse la désamination oxydative d'un certain nombre d'amines biogènes dont l'adrénaline, la nor-adrénaline et la sérotonine (529) mais non l'histamine (191).

La réserpine se comporte comme un anti-inflammatoire enrayant les oedèmes locaux expérimentaux provoqués par l'injection, entre autres irritants, de la sérotonine (194) (195), de la térébenthine (529), alors que son effet est opposé sur l'oedème au dextran (195) (546) et à la formaldéhyde (405). Elle perd son effet inhibiteur sur les rats surrénalectomisés ou aux surrénales démédullées (327).

.../...

Nous avons administré la réserpine 12 heures et 24 heures avant l'injection de la substance phlogogène.

Les pourcentages d'inhibition sont reportés dans le tableau 28.

7.1.1. - Action sur l'oedème à l'exsudat

Administration 12 heures avant l'injection de l'irritant

0,2 mg par kg en injection intra-péritonéale et 2mg par kg en injection intra-musculaire n'inhibent pas l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat (fig.84)

- Administration 24 heures avant l'injection d'exsudat.

0,1 - 0,2mg en injection intra-péritonéale et 2mg par kg en injection intra-musculaire n'ont aucun effet sur l'oedème (fig.85).

7.1.2. - Action sur l'oedème à la carragénine

- Administration 12 heures avant l'injection de la substance phlogogène

La dose de 0,2mg par kg en injection intra-péritonéale non plus que la dose de 2mg par kg en injection intra-musculaire n'inhibent l'oedème (fig.86). La dose de 2mg par kg semble même l'augmenter et, 5 heures et demie après l'injection de la substance phlogogène, cette augmentation de 18p.100 est

.../...

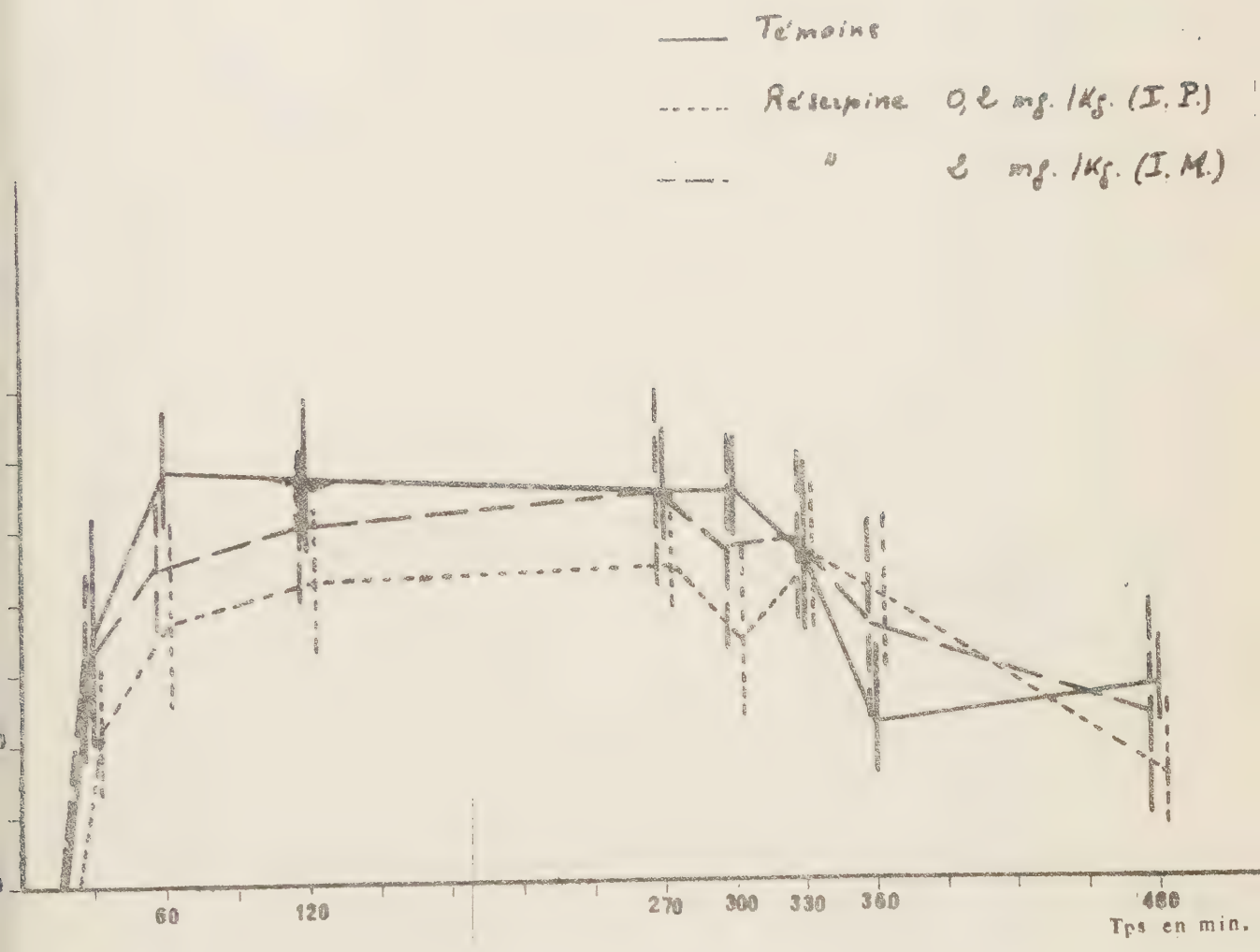


Fig.84. - Effet anti-oedémateux de la reserpine injectée I2 heures avant l'exsudat .

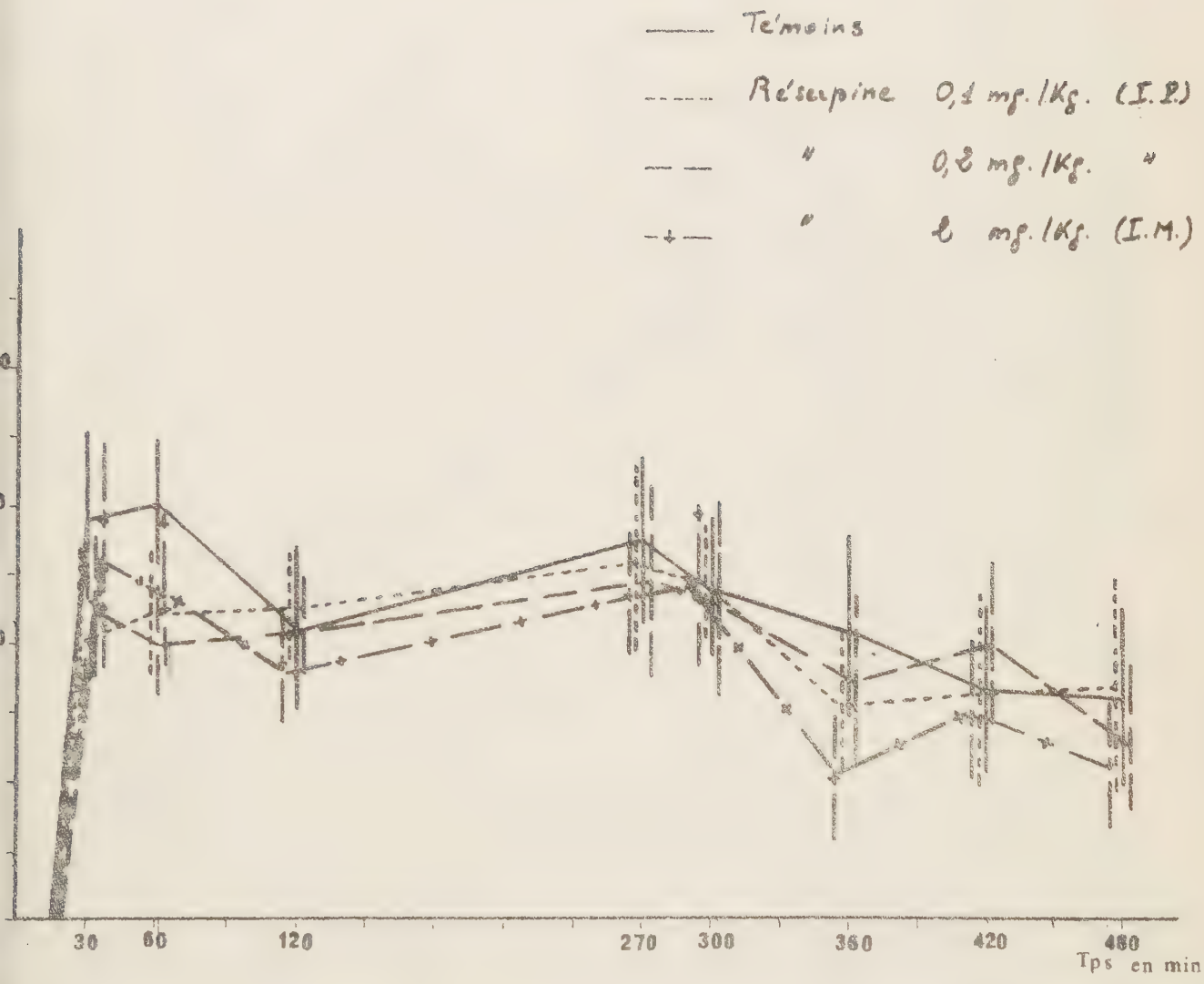


Fig.85. - Effet anti-oedémateux de la réserpine injectée 24 heures avant l'exsudat .

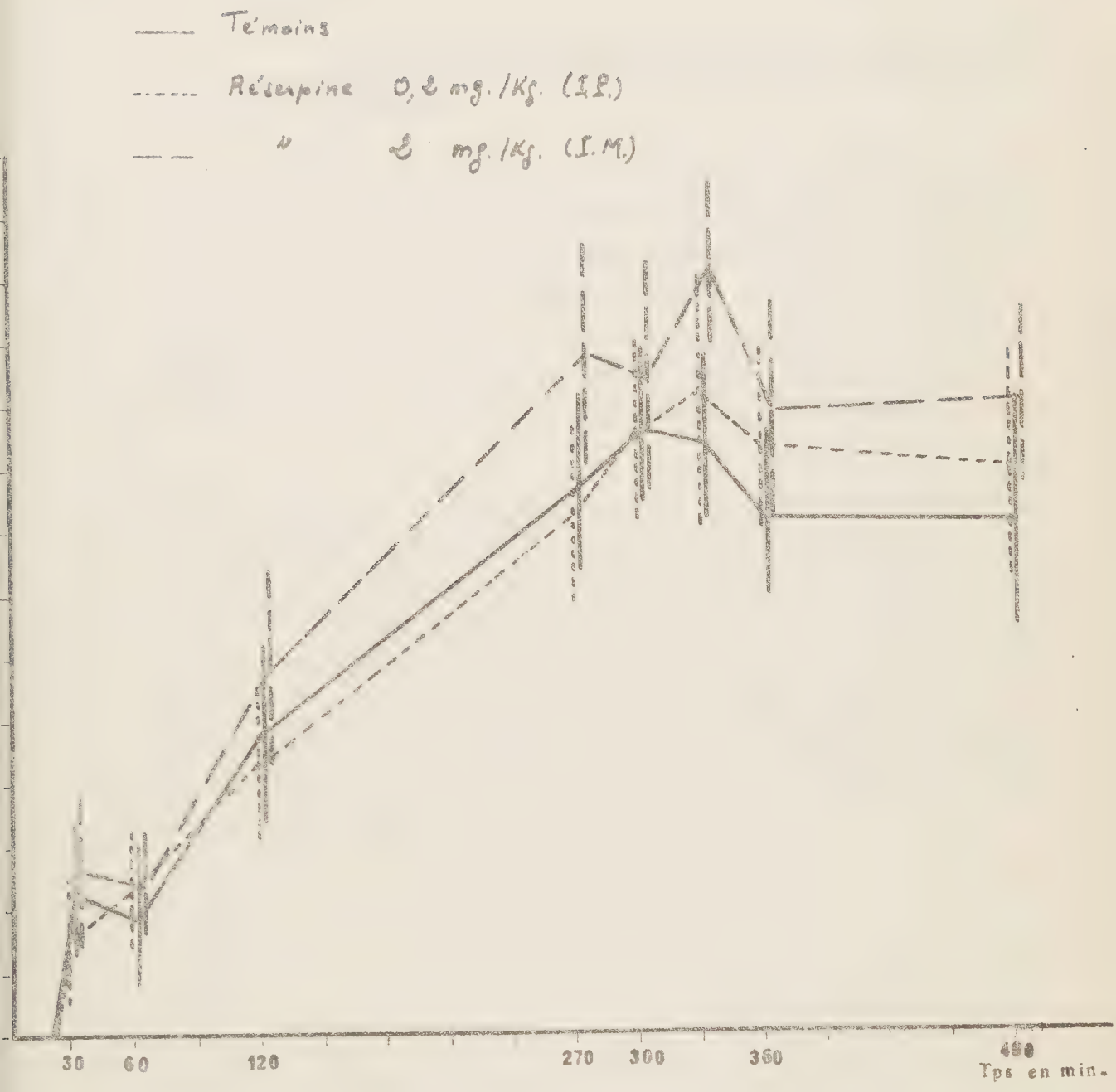


Fig.86. - Effet anti-oedémateux de la réserpine injectée 12 heures avant la carraghénine .

statistiquement significative.

- Administration 24 heures avant l'injection de la carragènine

Aux doses de 0,1 - 0,2mg en injection intra-péritonéale et 2mg en injection intra-musculaire, la réserpine ne provoque qu'une légère inhibition de l'oedème statistiquement significative 1 heure et demie après l'injection de la carragénine (fig.87). Elle est alors d'environ 20p.100. Les courbes représentant les V.M.P.A.V.P. ont ensuite tendance à se confondre.

Conclusion: La réserpine n'a pas eu d'effet inhibiteur très net sur l'augmentation du volume de la patte provoquée par l'injection d'exsudat. Les résultats obtenus avec la carragénine sont différents. Alors que la dose de 2mg par kg en injection intra-musculaire fait augemnter l'oedème, 12 heures après son administration, les doses de 0,1 et 0, 2mg en injection intra-péritonéale, provoquent une légère inhibition de cet oedème 24 heures après leur administration.

.../...

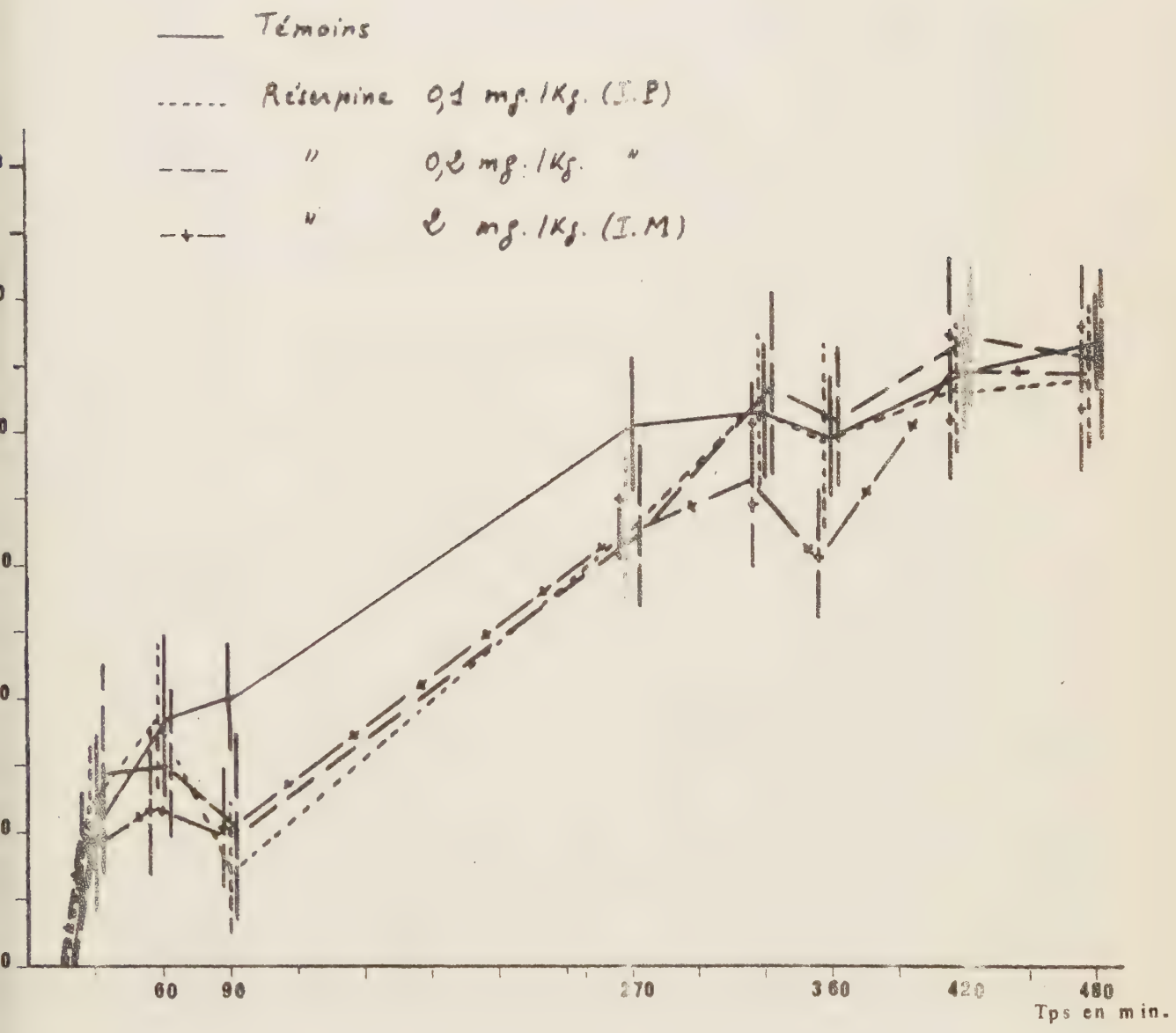


Fig.87.- Effet anti-oedémateux de la réserpine injectée 24 heures avant la carragénine .

TABLEAU 28 - Effet anti-oedémateux de la réserpine sur l'oedème de la patte

Substances utilisées	Intervalle de temps entre l'admin. du médicament et celle de la substance phlogogène	Dose injectées	Lieu de l'injection	Nombre d'animaux	Pourcentages d'inhibition — Temps en minutes							
					30	60	120	270	300	330	360	480
				12								
Réserpine	12heur.	2mg/kg	IM	-	+ 3	+14	+ 7	0	+ 8	- 1	- 12	+ 4
	-	0,2 -	IP	-	+12	+20	+14	+11	+21	0	- 18	+13
Exsudat	24heur.	2mg/kg	IM	-	+ 7	+13	+ 7	+ 8	0	+22	+ 3	+10
	-	0,1	IP	-	+18	+16	- 3	+ 3	0	+10	0	- 2
	-	0,2	-	-	+13	+20	0	+ 6	+ 2	+ 7	- 7	+ 6
				12								
Carragénine	12heur.	2mg/kg	IM	-	- 3	- 5	- 7	-21	- 8	-27	-17	-20
	-	0,2	IP	-	+ 7	- 4	+ 5	+ 4	0	8	-12	- 8
	24heur.	2mg/kg	IM	-	+ 3	+13	+20	+15		+10	- 3	+ 3
	-	0,1	IP	-	- 3	0	+25	+15		0	0	+ 4
	-	0,2	-	-	- 8	+ 7	+20	+15		+ 4	+ 3	+ 2

7.2. - La guanéthidine

Cette substance provoque une libération immédiate d'une faible partie des catécholamines stockées au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques. Cette libération s'accompagne d'une diminution légère des réserves tissulaires, d'une hypersensibilité aux catécholamines et d'une diminution d'action de la tyramine (84) (103). Il faut ajouter que, contrairement à la réserpine, la guanéthidine ne libère pas les catécholamines surrénaliennes (84).

Utilisée aux doses de 0,5 - 1 et 1,5mg par kg, la guanéthidine est injectée, 30 minutes, 12 heures et 24 heures avant l'administration de l'irritant.

Les pourcentages d'inhibition sont inscrits dans le tableau 29

7.2.1. - Action sur l'oedème à l'exsudat

- Administration 30 minutes avant la substance phlogogène

La dose de 1mg par kg provoque une légère inhibition de l'oedème, mais l'écart entre les valeurs moyennes obtenues avec les rats traités et non traités n'est pas significatif statistiquement.

A la dose de 1,5 mg par kg, on observe une légère augmentation de l'oedème. Mais les écarts notés entre les valeurs moyennes obtenues avec les rats traités et non traités ne sont pas, ici non plus, statistiquement significatifs (fig.88).

.../...

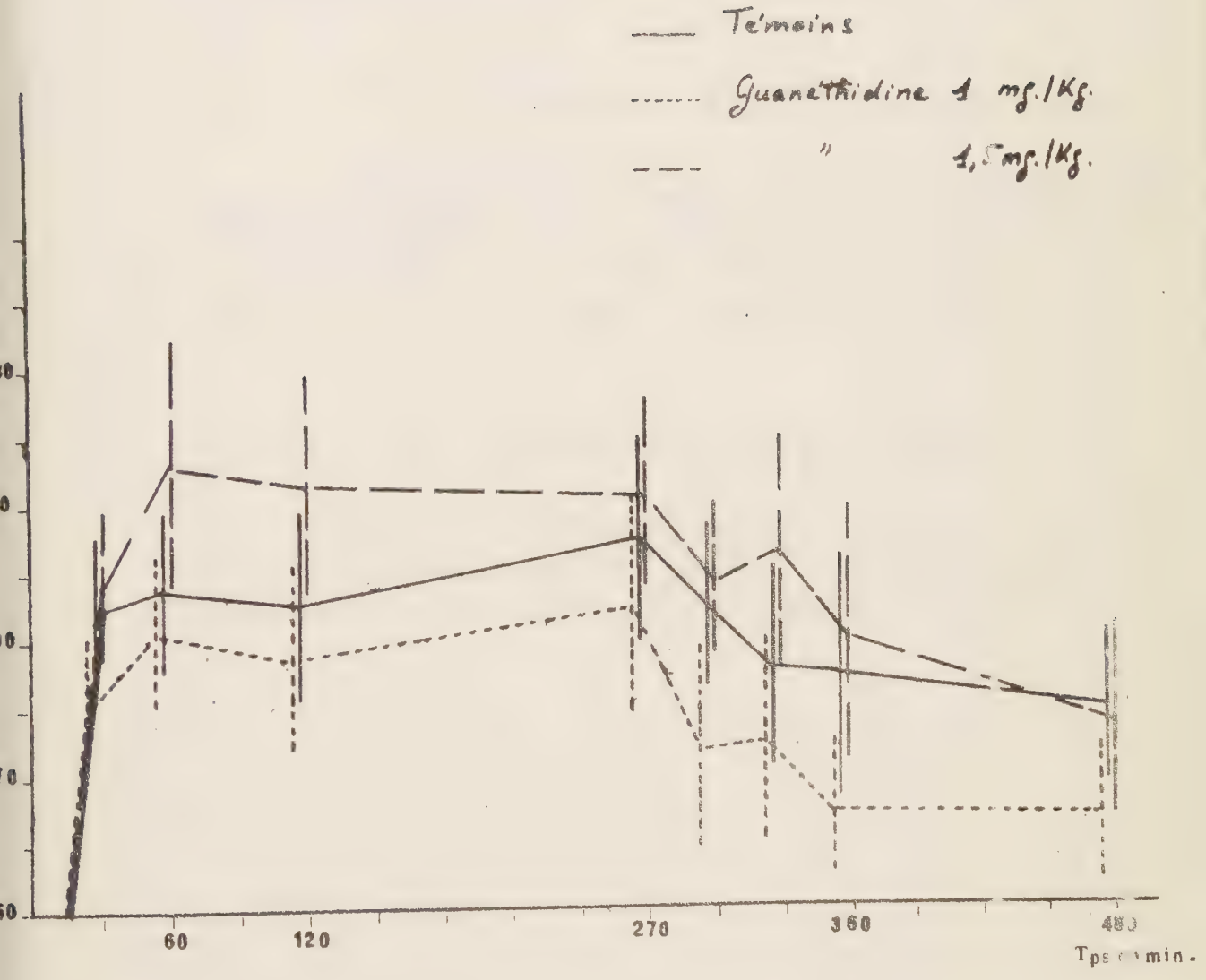


Fig.88. - Effet anti-oedémateux de la guanéthidine injectée 30 minutes avant l'exsudat .

- Administration 12 et 24 heures avant l'injection d'exsudat.

Aux différentes doses étudiées soit 0,5, 1 et 1,5mg par kg, aucune action anti-ou pro-phlogogène n'a été notée (fig.89-90)

7.2.2. - Action sur l'oedème à la carragénine

- L'administration de la drogue aux différentes doses, 30 minutes, 13 et 24 heures avant l'injection de la carragénine, ne provoque aucune inhibition de l'inflammation comme on peut le voir sur les figures 91 - 92 - et 93.

7.2.3. - Action sur l'oedème au dextran.

1,5mg par kg de guanéthidine, injectés 30 minutes avant le traitement au dextran, ne provoquent aucun changement de la réaction inflammatoire (fig.93)

.../...

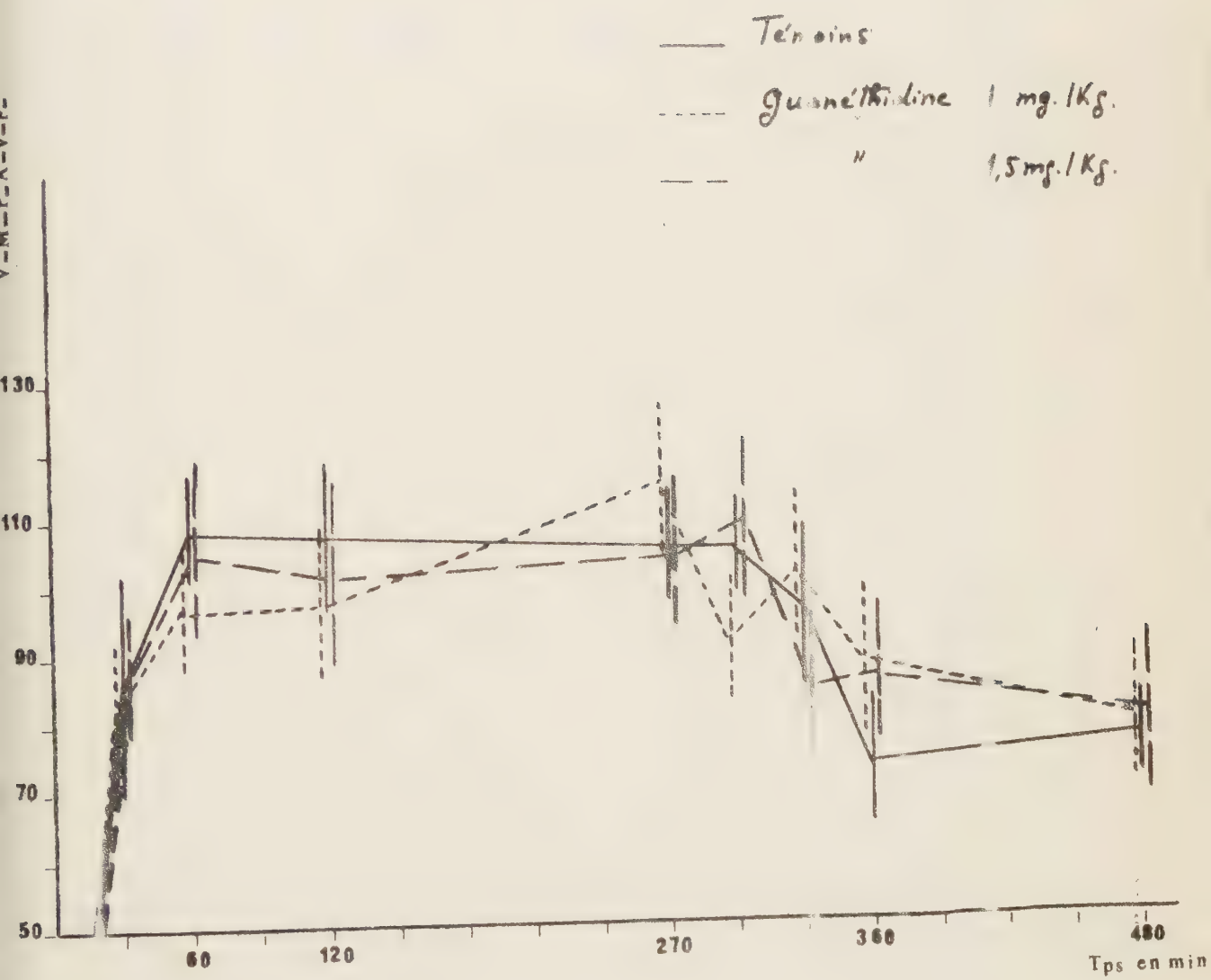


Fig.89. - Effet anti-oedémateux de la guanéthidine injectée 12 heures avant l'exsudat .

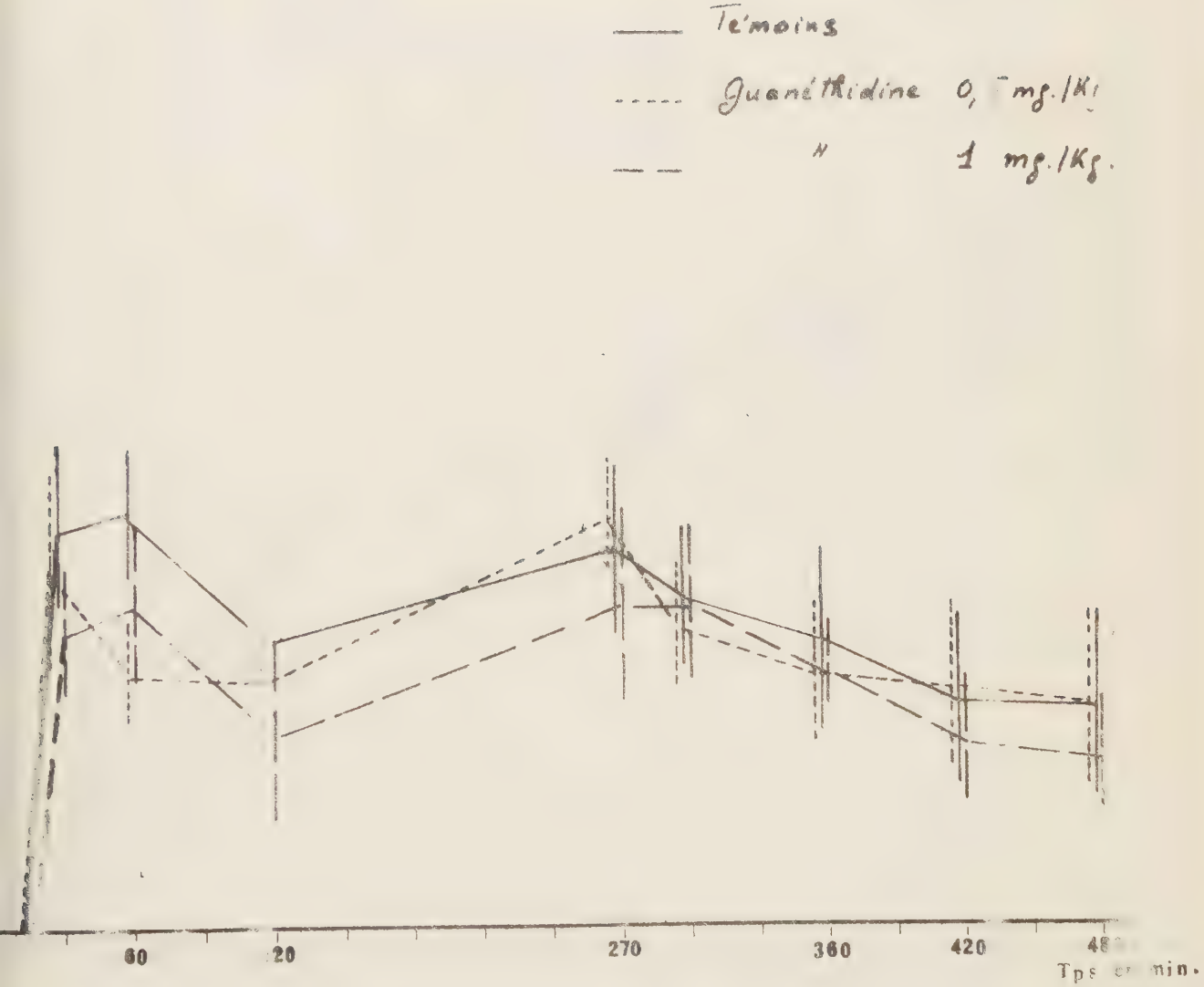


Fig.90. - Effet anti-oedémateux de la guanéthidine injectée 24 heures avant l'exsudat .

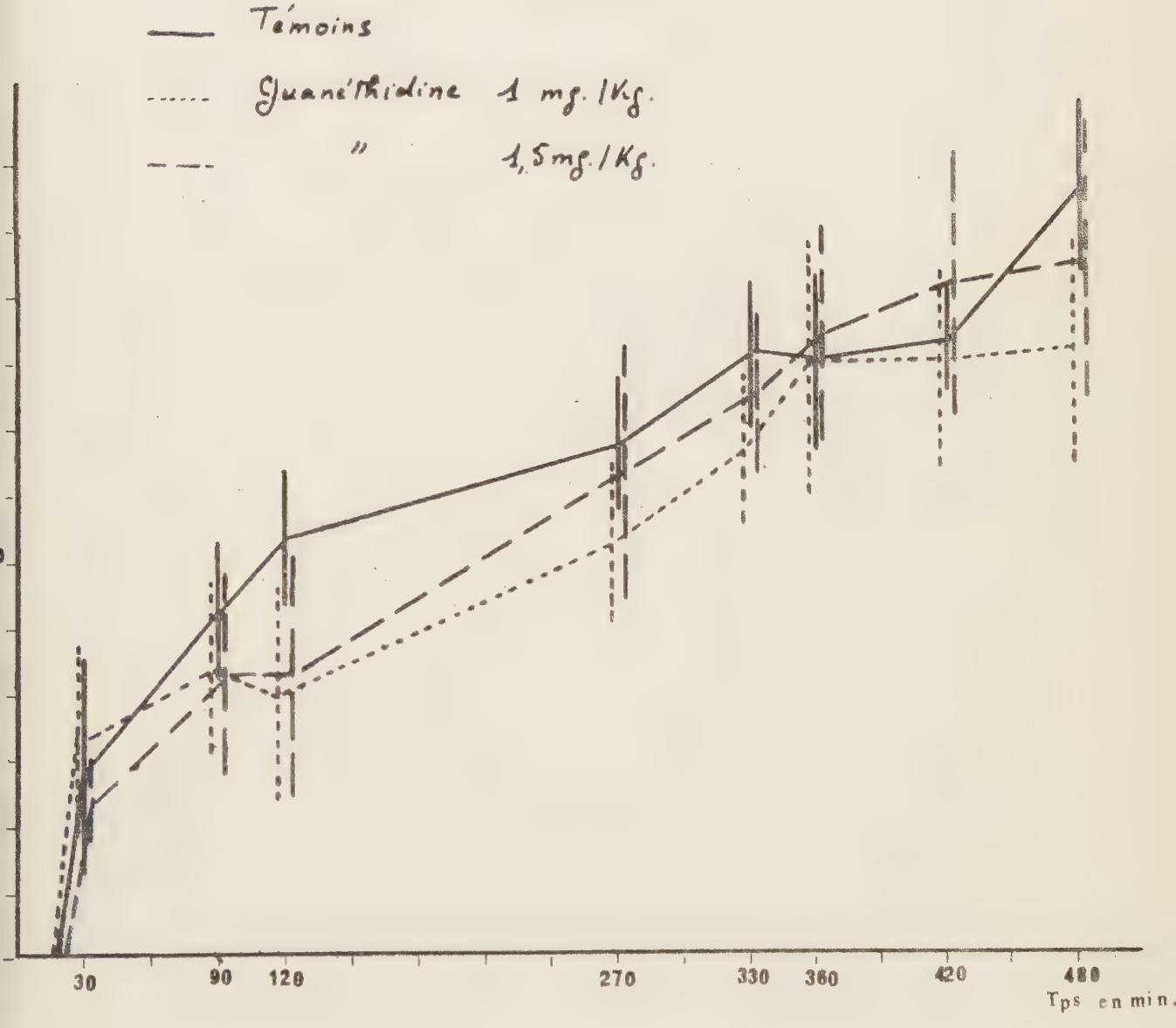


Fig.9I. - Effet anti-oedémateux de la guanéthidine injectée 30 minutes avant la carragénine .

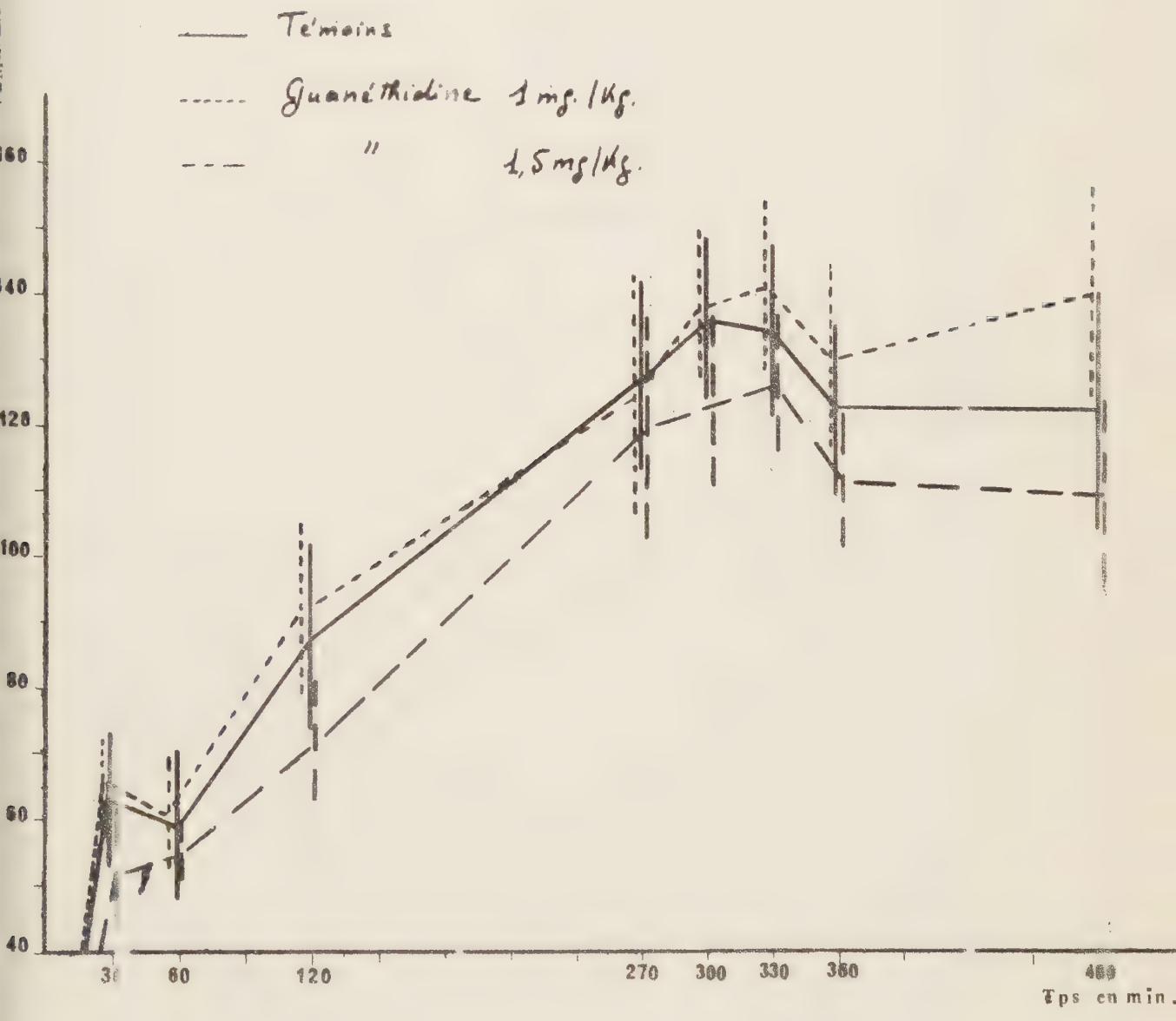


Fig.92. - Effet anti-oedémateux de la guanéthidine injectée 13 heures avant la carragénine .

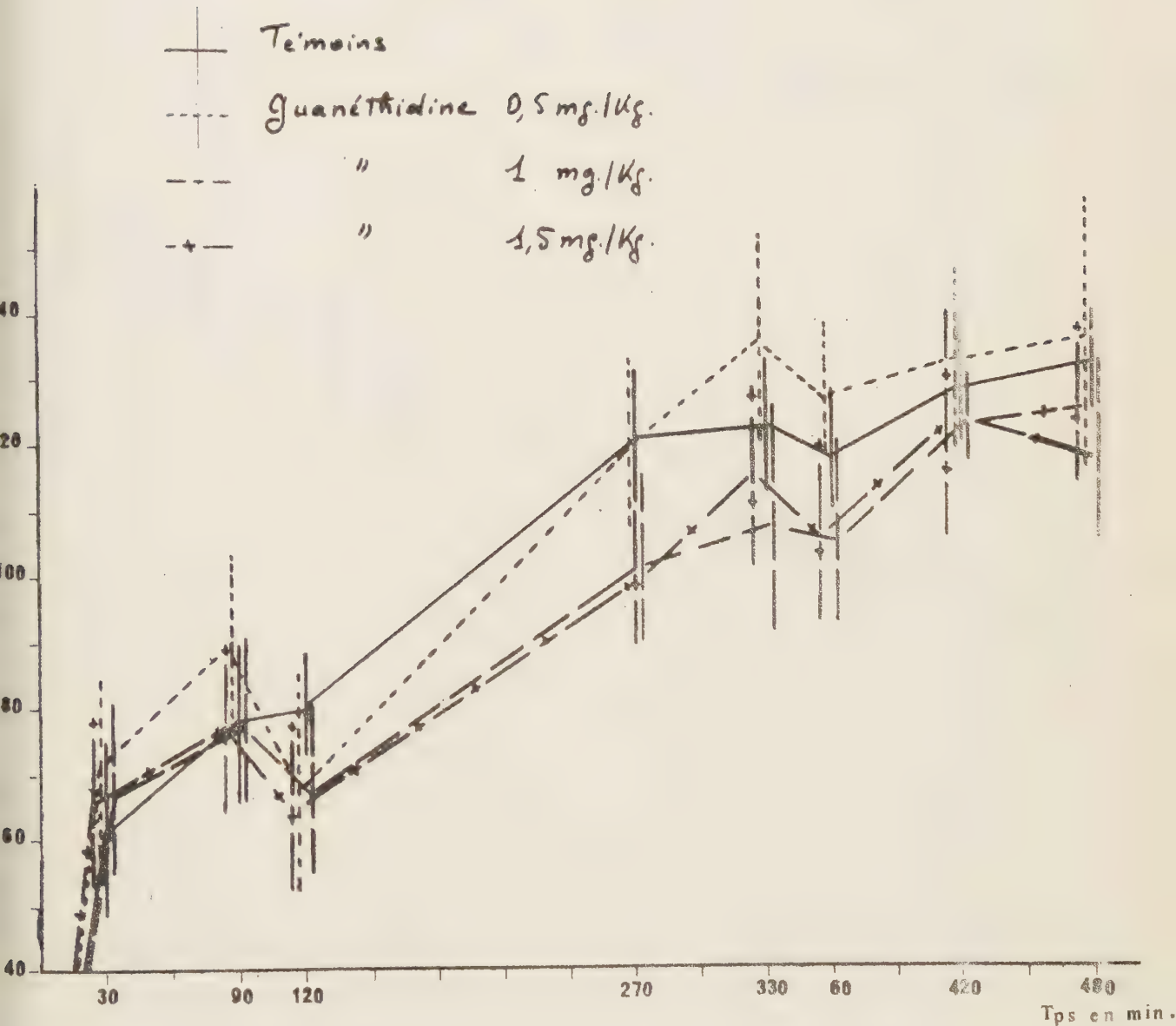


Fig.93. - Effet de la guanéthidine injectée 24 heures avant la carragénine .

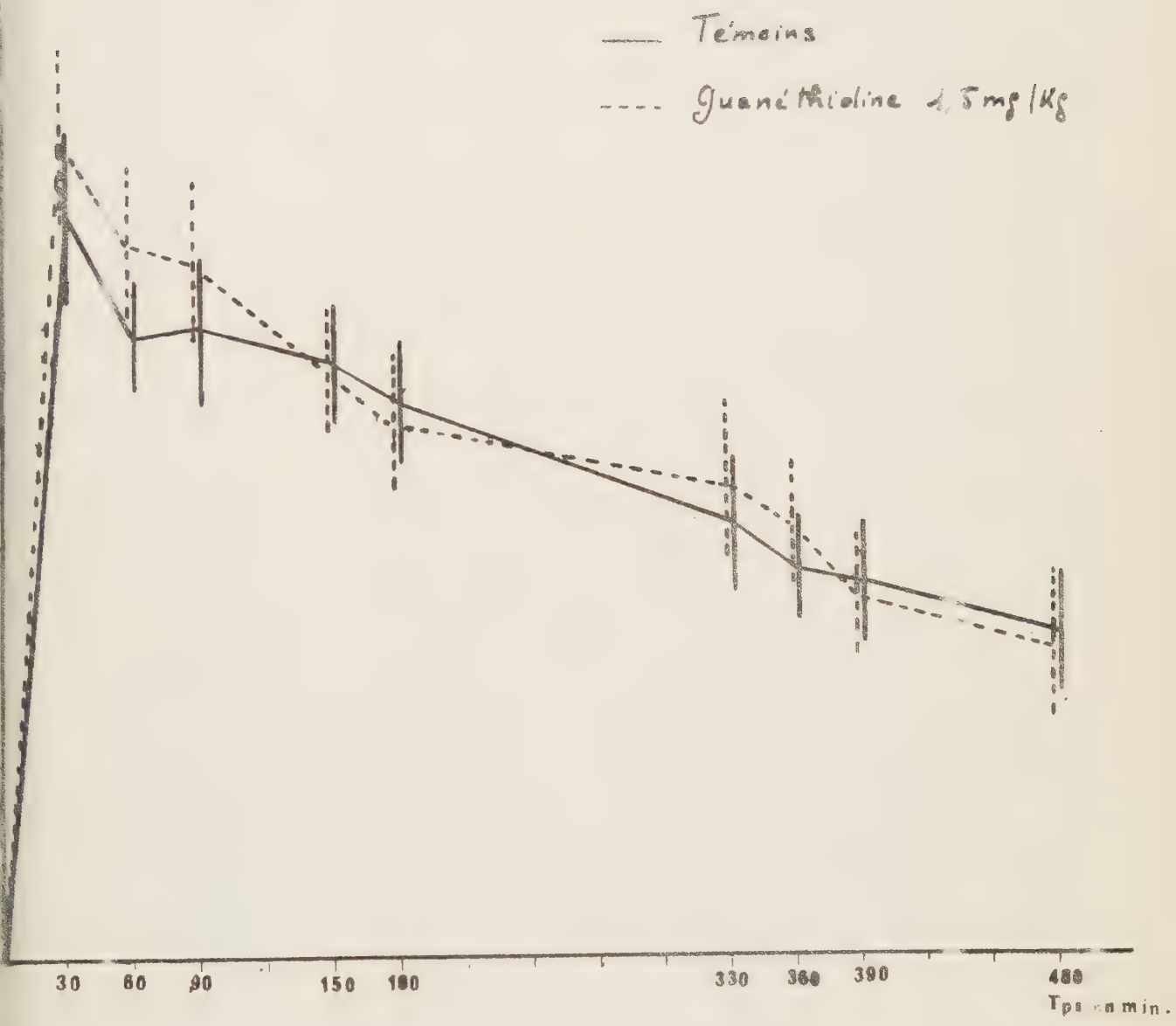


Fig.94. - Effet de la guanéthidine dur l'oedème de la patte au dextran .

TABLEAU 29 - Effet anti-oedémateux de la guanéthidine sur l'oedème de la patte

Substances utilisées	Interv. temps entre inj. med. et subs. phlo.	Doses injectées I.P.	Nombre d'animaux	Pourcentages d'inhibition (temps en minutes)							
				30	60	120	270	300	330	360	480
Guanéthidine			12								
Exsudat	30min.	1mg/kg	-	+15	+6	+ 8	+10	+21	+10	+20	-16
	-	1,5 -	-	- 3	-18	-18	- 7	- 4	-18	- 6	+ 2
		0	12								
	12heu.	1mg/kg	-	+ 2	+11	+10	-9	+12	-4	-16	- 3
		1,5 -	-	- 1	+ 2	+ 6	+1	- 4	+12	-13	- 3
		0	12								
	24heu.	0,5mg/kg	-	+ 7	+23	+6	-5	+ 5		+ 4	- 1
		1 -	-	+13	+13	+13	+8	0		+ 4	+ 7
Carragénine		0	12								
	30mi.	1mg/kg	-	- 4		+24	+15		+14	+ 1	+25
	-	1,5	-	+ 5		+21	+ 4		+ 6	- 4	+10
			12								
	12heu.	1mg/kg	-	- 2	- 2	+ 4	+ 2	- 2	- 7	- 7	-17
	-	1,5 -	-	+11	+ 4	+16	+ 8	+14	+ 8	+ 11	+13
			12								
	24heu.	0,5mg/kg	-	-10		+12	0		-13	- 9	- 5
	-	1 -	-	- 5		+13	+20		+15	+14	+14
	-	1,5 -	-	- 5		+15	+20		+ 8	+14	+ 8

TABLEAU 29 - (suite)

Substances utilisées	Interv. temps entre inj. med. et subst. phlogogène	Doses injectées I.P.	Nombre d'animaux	Pourcentages d'inhibition temps en minutes							
				30	60	120	270	300	330	360	480
Dextran		0	12								
	30min.	1,5mg/kg	-	-12	-14	-10			- 6	-7	+ 2

Conclusion: L'action inhibitrice de la guanéthidine sur les réactions inflammatoires s'est révélée peu efficace.

7.3. - Discussion et conclusion sur l'effet anti-oedémateux de deux libérateurs de catécholamines.

Ni la réserpine, ni la guanéthidine n'ont amené de régression franche de l'oedème formé après injection d'exsudat ou de carragénine, que le traitement soit fait 12 ou 24heures après administration de la réserpine, ou 30 minutes, 12 ou 24 heures après l'administration de guanéthidine. Ces médicaments, qui agissent en libérant une faible partie des catécholamines stockées au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques et diminuent les réserves tissulaires de ces substances, n'ont pas eu d'action anti-inflammatoire.

.../...

TABLEAU RECAPITULATIF DE L'ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE DES DIFFERENTES DROGUES ETUDIEES

bstances ilisées	lieu d'inj. du médicament	Intervalle de temps entre l'inj. du médic. et la subs. phlogène	Doses administrées	Substances phlogogènes			
				Exsudat		Carragénine	Dextran
				1°ph.	2°ph.		
énylbuta-zone	I.P	30min	40mg/kg	±	±	0	
	"	"	80 "	±	±	++	0
	"	"	100"	++	++	+++	
ométhazine	"	"	2,5 "	0	0	0	
	"	"	3,5 "	+	0	0	+
lorthalidone	"	"	4 "	0	0		
	"	"	8 "	0	0	0	±
	"	"	16 "	0	0	++	+
	"	"	24 "	±	±		
rosemide	"	"	3 "	0	+	0	0
	"	"	5	0	0		
	"	"	8	+	0		0
	"	"	15	+	0	+++	0
u distillée	"	"	2ml	+	0		
luté isotoni-e au NaCl	"	"	2ml	±	±		
clophospha-de	"	"	2mg/kg	0	+	+	
aminophényl-alanine	"	"	2 "	0	+	+++	
nimbine	"	"	0,05"	0	0		
	"	"	0,2 "	0	++		
	"	"	0,4"	±	++	-	0
	"	"	0,8 "	+	++	0	
	"	13h.	0,2 "	0	0	0 ±	
	"	"	0,4 "	0	0	+	
	"	24 h.	0,2 "	0	0		
	"	"	0,4 "	0	0	±	
	"	"	0,8 "	0	0	+	

ubstances utilisées	Lieu d'injection du médicament	Interv. en temps inj. méd. et inj. sub. phlo	Doses administrées	Substances phologogènes			
				Exsudat		Carragénine	Dextran
				1°ph	2°ph		
orynanthine	I.P.	30min	0,2mg/kg	0	0	0	
	"	"	0,8	0	0	0	
	"	"	1,6			±	
	"	13heu	0,2	0	0	0	
	"	"	0,4	0	0	0	
rgotamine	"	30min	0,5	±	0	+	+
	"	"	1	+	+	++	
	"	"	1,5	++	++	+++	
	"	13heu	1	++	±	++	
	"	"	1,5	++	±	++	
	"	24heu	0,5	±	0	+	
	"	"	1	++	+	++	
	"	"	1,5	++	++	++	
Dihydro-ergotamine	"	30min	0,5	+	0	0	
	"	"	1,5	+	0	+++	
	"	13heu	0,5	0	0	0	
	"	"	1	0	0	0	
	"	"	1,5	±	±	0	
Tolazoline	"	30min	0,5	0	±	0	
	"	"	1	0	+	0	
	"	"	1,5	0	+	0	
Phentolamine	I.M	"	0,25	-	0		
	I.P	"	0,25	0	-	0	
	"	"	0,45	0	--	0	
	"	"	0,50			0	
	"	"	0,60			0	
	"	"	1			0	
Propranolol	I.M.	"	0,25	0	+	--	
	I.P	"	0,25	0	+	±	
	"	"	1	0	++	++	0

III

Substances utilisées	Lieu d'injection du médicam.	Interval. entre inj. med et sub phlo.	Doses administrées	Substance phlogogène			
				Exsudat		Carragénine	Dextran
				1°ph.	2°ph.		
or adrénaline	I.P.	0min	0,08mg/kg	+	0	±	
	"	"	0,1	+	0	++	
	"	"	0,2			++	±
mphétamine	"	30min	0,5	0	0	0	
	"	"	1	0	0	0	
	"	"	1,5	0	0	0	
aphtazoline	"	"	1,5	±	+++		
	"	"	2,5	+	+++	++++	±
	"	"	5			++++	
	"	"	7,5	±	+++	++++	
	"	13heu	1,5	±	±	0	
	"	"	2,5	±	±	+	
	"	"	5	++	+	++	
soprotérénol	"	"	0,5	0	+	0	
	"	"	1	0	+	0	0
	"	"	1,5	±	+	0	
éserpine	I.M	12heu	2	0	0	-	
	I.P	"	0,2	±	0	0	
	I.M.	24heu	2	0	0	0	
	I.P	"	0,1	0	0	0	
	"	"	0,2	0	0	0	
uanéthidine	"	30Min	1	0	0	0	
		"	1,5	0	0	0	0
	"	12heu	1	0	0	0	
	"	"	1,5	0	0	0	
	"	24heu	0,5	± 0	0	0	
	"	"	1	±	0	±	
	"	"	1,5			±	

CHAPITRE CINQUIEME

EFFET DE DIFFERENTS FACTEURS SUR L'ACTION ANTI-PHLOGOGENE DE QUELQUES DROGUES.

1°) Afin d'essayer d'élucider si l'action anti-inflammatoire de certaines substances n'est pas due à la participation des surrénales, nous avons étudié l'action de la surrénalectomie chirurgicale et chimique sur l'effet anti-phlogogène de la phénylbutazone dont le mécanisme d'action a déjà été étudié par plusieurs auteurs (207) (546), en tant que substance de référence, de l'ergotamine, du propranolol et de la naphtazoline.

2°) Nous avons ensuite associé des médicaments à propriétés pharmacologiques différentes et pouvoirs phlogogènes différents sur l'oedème à l'exsudat et à la carragénine, afin d'essayer de dissocier leurs actions pharmacologiques particulières de leur effet anti-inflammatoire.

1 - Action de drogues sur l'inflammation à l'exsudat et à la carragénine sur des rats ayant subi l'ablation des surrénales ou ayant reçu de la métopyrone

Comme nous l'avons vu précédemment, l'action de la surrénalectomie chirurgicale augmente notablement l'action phlogogène des substances inflammatoires (fig.26-27). L'administration de métopyrone, 24 heures avant l'injection de la substance phlogogène, augmente légèrement la réaction oedémateuse des tissus.

Il a été signalé, d'autre part, que la surrénalectomie diminue l'efficacité anti-oedémateuse de plusieurs médicaments anti-inflammatoires et en particulier de la phénylbutazone dont nous avons nous-même étudié l'action (139)

.../...

Pour faire cette étude, nous avons utilisé:
- 84 rats Sherman mâles surrénalectomisés depuis 4 jours
- 84 rats ayant reçu deux injections intra-péritonéales de 10mg par kg de métopyrone, 24 heures et une demi-heure avant l'injection de la substance anti-inflammatoire.
- des rats non traités au préalable au nombre de 84 également.

La substance anti-inflammatoire est administrée chez tous les rats 30 minutes avant l'injection de l'exsudat et de la carragénine, à l'exception de 12 rats de chacune des trois séries, ces animaux servant de témoins. Chacune des trois séries est divisée en groupes de 12 rats. Les substances médicamenteuses ont été utilisées aux doses les plus faibles suffisant à produire une diminution de l'oedème à l'exsudat ou à la carragénine. Nous avons craint, en effet, en utilisant des doses plus fortes, de provoquer des réactions d'intoxication de la part de l'organisme de l'animal surrénalectomisé beaucoup plus sensible à la toxicité des substances administrées (502).

Les pourcentages d'inhibition sont inscrits dans les tableaux 30 et 31.

1.1. - La phénylbutazone

La dose de 80mg par kg en injection intra-péritonéale ayant eu une action inhibitrice nette dans nos expériences précédentes sur l'oedème de la patte provoqué par l'injection d'exsudat ou de carragénine, nous l'avons utilisée dans cet essai.

.../...

1.1.1. - Action de ce médicament sur l'oedème à l'exsudat (fig.95)

La phénylbutazone, à la dose de 80mg par kg, conserve son action anti-inflammatoire sur les rats surrénalectomisés chirurgicalement ou chimiquement, et cet effet s'est même révélé un peu supérieur (tableau 30).

Sur les rats surrénalectomisés chirurgicalement, la phénylbutazone provoque une inhibition de l'oedème de 30p.100, 30 minutes après l'injection de la substance phlogogène, alors que cette inhibition est seulement de 18p.100 chez les rats non-surrénalectomisés. L'écart entre les V.M.P.A.V.P. des rats surrénalectomisés et traités à la phénylbutazone et les rats témoins se maintient aux alentours de 25p.100 pendant 8 heures, alors que l'écart des V.M.P.A.V.P. des rats non-surrénalectomisés et traités à la phénylbutazone et des rats témoins est d'environ 13p.100 et n'est pas statistiquement significatif.

Les rats traités à la métopyrone réagissent dans le même sens que les rats surrénalectomisés. Si l'on compare les résultats obtenus chez les rats traités à la métopyrone et chez les rats non-surrénalectomisés, l'inhibition de l'oedème, qui est de 13p.100 30 minutes après l'injection de la substance phlogogène, augmente progressivement pour être de 15p.100 1 heure et demie après et de 36p.100 2 heures et demie après. Cette inhibition diminue ensuite pour être d'environ 20p.100 jusqu'à la fin de l'observation.

.../...

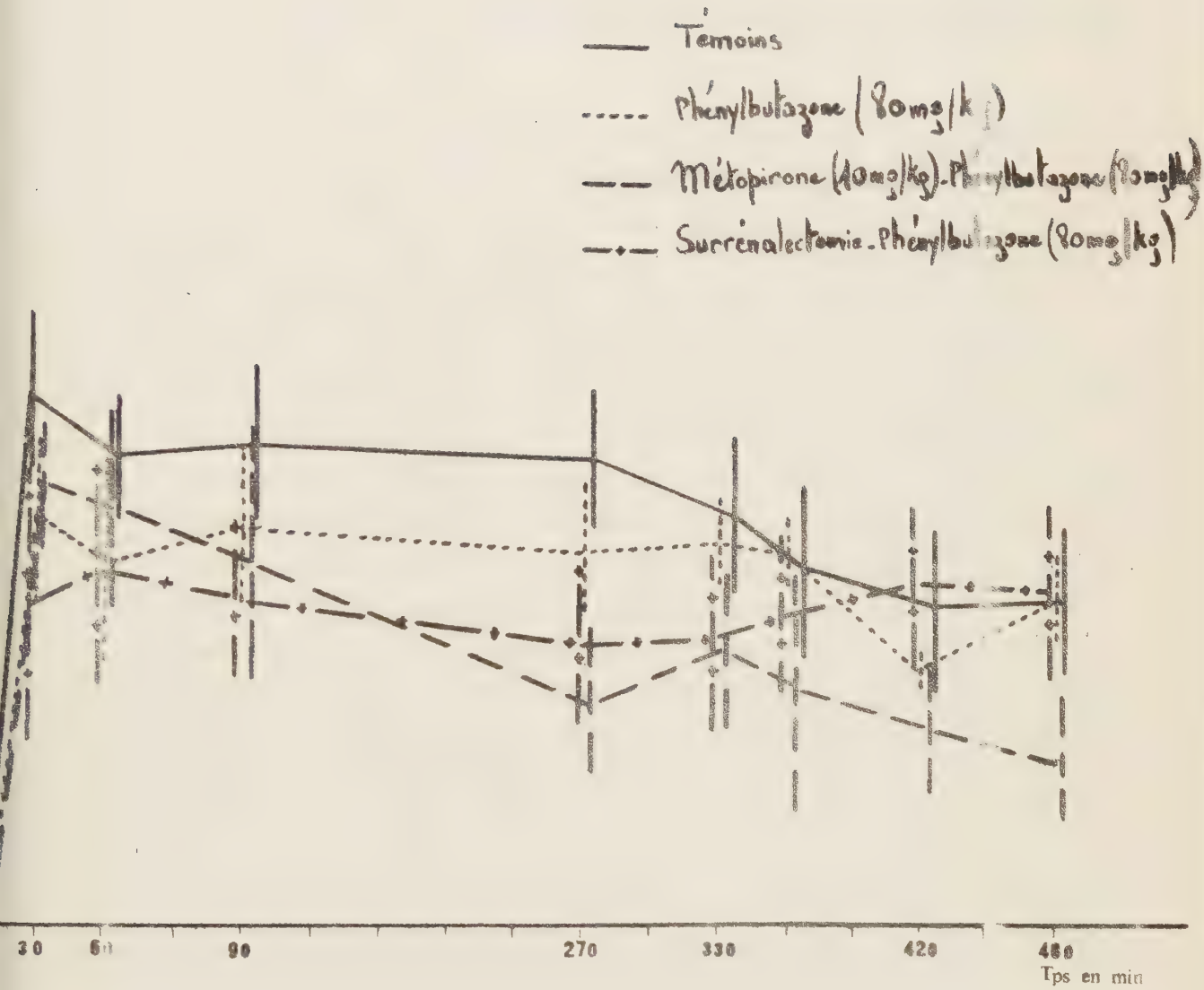


Fig.95. - Effet anti-oedémateux de la phénylbutazone sur l'oedème à l'exsudat provoqué chez les rats surrénalectomisés 3 jours auparavant ou ayant reçu de la métopyrone 24 heures et 60 minutes auparavant.

Alors que, comme nous l'avons dit précédemment, l'écart entre les V.M.P.A.V.P. des rats non surrénalectomisés et traités à la phényl butazone d'une part, et des rats témoins d'autre part, est d'environ 13p.100.

1.1.2. - Action sur l'oedème à la carragénine (fig.96)

L'action de la phénylbutazone, à la dose de 80mg par kg, sur l'oedème provoqué par l'injection de carragénine aux rats non surrénalectomisés d'une part, aux rats surrénalectomisés et aux rats traités à la métopyrone d'autre part, est peu différente (tableau 31) dans les trois cas, pendant les 5 premières heures de l'observation, comme on peut le voir sur la figure 83. Mais à partir de la 300ème minute, alors que l'oedème augmente chez les rats traités à la métopyrone jusqu'à atteindre, à la 360ème minute, la même valeur que l'oedème des rats témoins, l'oedème obtenu chez les rats surrénalectomisés diminue pour être près de la moitié moins important que chez les rats témoins, et de 40p.100 inférieur à celui obtenu chez les rats non surrénalectomisés et traités également à la phénylbutazone.

1.1.3 - Conclusion:

- sur l'oedème à l'exsudat

Chez les rats surrénalectomisés, l'action anti-oedémateux de la phénylbutazone est augmentée pendant les 5 premières heures du développement de l'oedème.

.../...

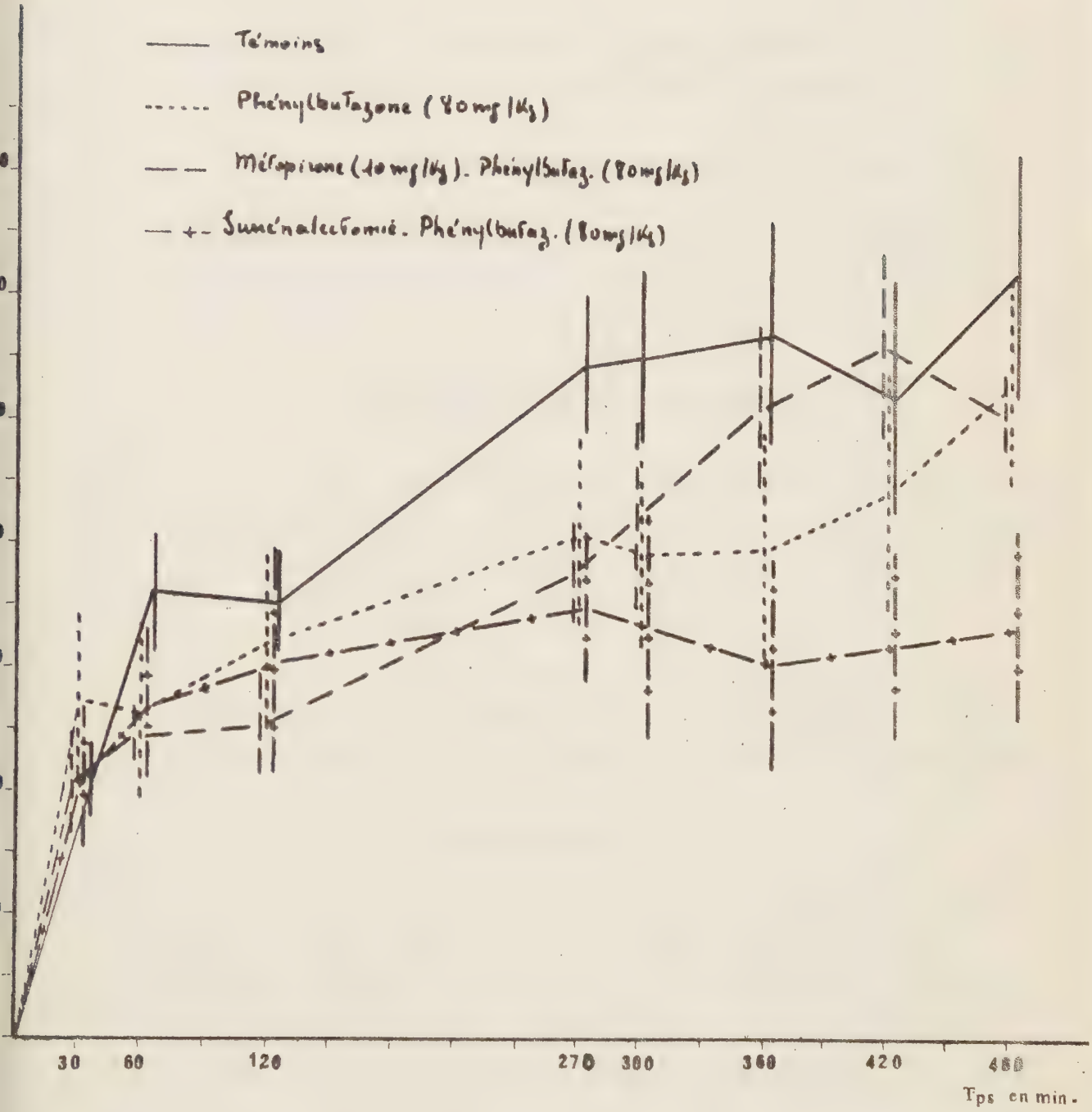


Fig.96. - Effet de la surrénalectomie sur l'inhibition de l'oedème à la carragénine par la phénylbutazone .

Cette action est ensuite de même importance que celle obtenue chez les rats non surrénalectomisés.

Chez les rats ayant reçu de la métopyrone, l'action anti-oedémateuse de la phénylbutazone est augmentée d'une façon statistiquement significative, 4 heures après l'injection de l'exsudat, et se maintient jusqu'à la fin de l'observation.

- sur l'oedème à la carragénine

Chez les rats surrénalectomisés, l'action anti-oedémateuse de la phénylbutazone est augmentée 4 heures après le début du développement de la réaction inflammatoire et persiste jusqu'à la fin de l'observation.

Chez les rats ayant reçu de la métopyrone, l'inhibition de l'oedème est peu différente de celle obtenue chez les rats n'ayant pas reçu de la métopyrone.

1.2. - L'ergotamine

Nous avons choisi la dose de 0,5mg par kg d'ergotamine à cause de son effet inhibiteur sur l'oedème produit aussi bien par l'exsudat que par la carragénine. Une dose plus forte risquerait d'être toxique pour des animaux surrénalectomisés.

.../...

Substances phlogogènes	Substances Médicamenteuses	Traitements subis pour les rats	Doses injectées I.P.	Nombre d'animaux	Pourcentages d'inhibition temps en minute					
					30	120	270	330	420	480
Exsudat				12						
		Surrénalectomie		-	+ 7	+ 2	- 23	-31	-38	- 31
		Métopyrone			+ 9	- 2	- 6	-11	- 9	- 16
	Phénylbutazone		80mg/kg	-	+17	+12	+13	+ 5	+ 9	0
	—	Surrénalectomie	—	-	+29	+23	+28	+19	- 2	- 1
	—	Métopyrone	—	-	+12	+16	+36	+20	+19	+25
	Ergotamine		0,5mg/kg	-	+36	+23	+26	+ 4	+ 6	+11
	—	Surrénalectomie	—	-	+35	+32	+26	- 8	+18	+16
	—	Métopyrone	—	-	+45	+24	+23	+14	+16	+19
	Propranolol		1mg/kg	-	+ 5	- 1	0	-14	- 5	+ 1
	—	Surrénalectomie	—	-	+19	+18	- 9	-10	-30	-16
	—	Métopyrone	-	-	+17	+17	+13	+ 5	+10	+28
	Naphtazoline		1,5 -	-	+15	+18	+25	+14	+ 2	+18
	—	Surrénalectomie	-	-	+25	+20	+10	+ 2	-16	- 5
	—	Métopyrone	-	-	+30	+20	+42	+21	+31	+34

1.2.1. - Action sur l'oedème à l'exsudat

L'ergotamine, à la dose de 0,5mg par kg, conserve son action inhibitrice lorsque les rats sont surrénalectomisés chirurgicalement ou chimiquement, comme on peut le voir sur la figure 97. Il faut signaler, toutefois, que l'ergotamine cesse d'avoir une action inhibitrice sur l'augmentation de volume des pattes des rats surrénalectomisés à partir de la 5ème heure, et que l'oedème des pattes devient supérieur de 26p.100 à celui des rats témoins dès la 7ème heure, tendant même à atteindre la V.M.P.A.V.P. trouvée chez les rats surrénalectomisés et non traités par l'ergotamine. La V.M.P.A.V.P. est en effet, à la 8ème heure de l'expérience, chez les rats surrénalectomisés, de 109 ± 16p.100 et, chez les rats surrénalectomisés et ayant reçu l'ergotamine, de 95 ± 14p.100 (tableau 30).

1.2.2. - Action sur l'oedème à la carragénine

L'ergotamine inhibe également aussi bien l'oedème inflammatoire provoqué par la carragénine chez les rats normaux que chez les rats surrénalectomisés ou recevant de la métopyrone (fig.98) comme on peut le voir dans le tableau 31.

L'action de l'ergotamine s'est révélée supérieure chez les rats surrénalectomisés et l'inhibition de l'oedème est, en fin d'observation, de 71 ± 12p.100 au lieu de 110 ± 23p.100.

.../...

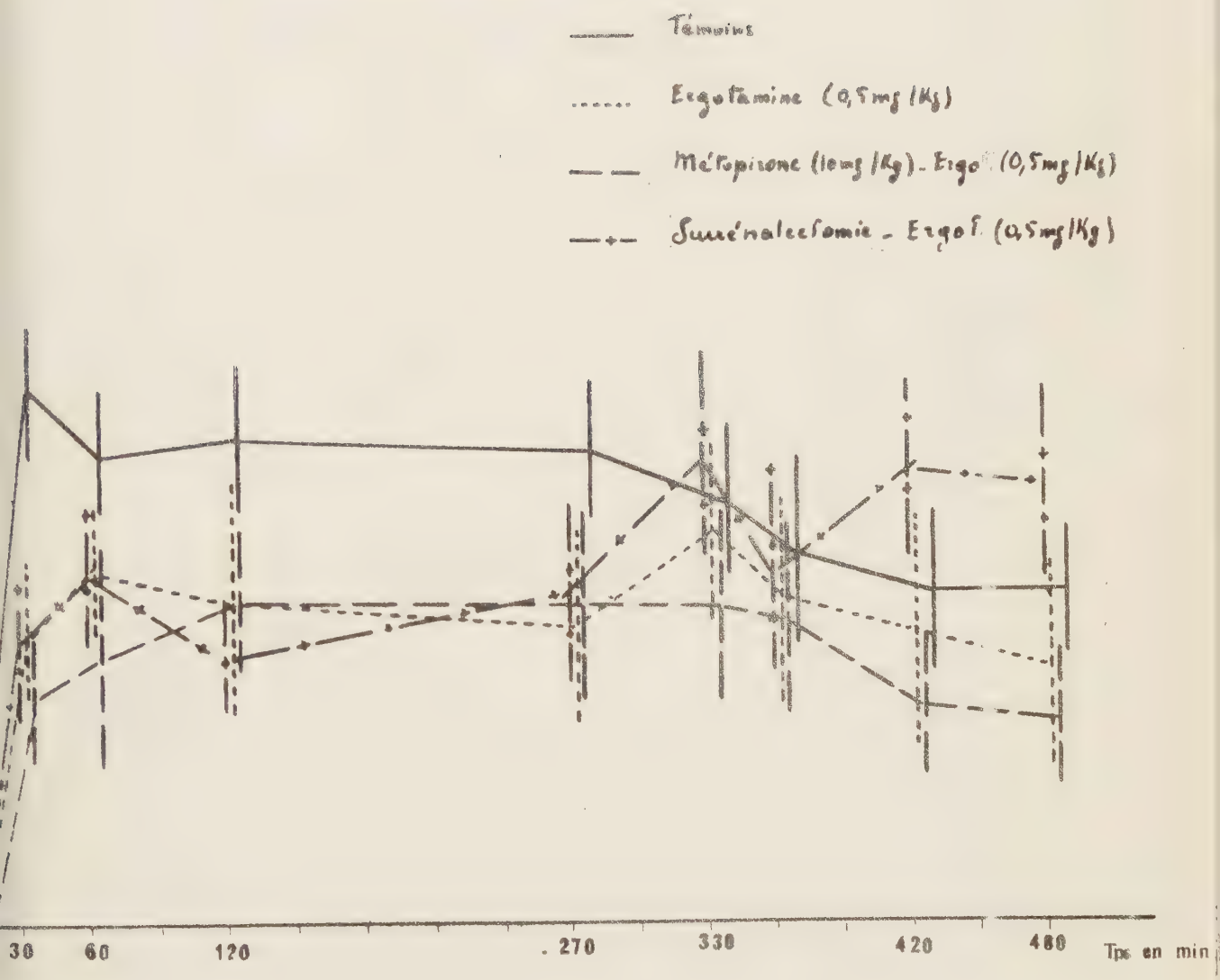


Fig.97. - Effet de la surrénalectomie sur l'inhibition de l'oedème à l'exsudat par l'ergotamine .

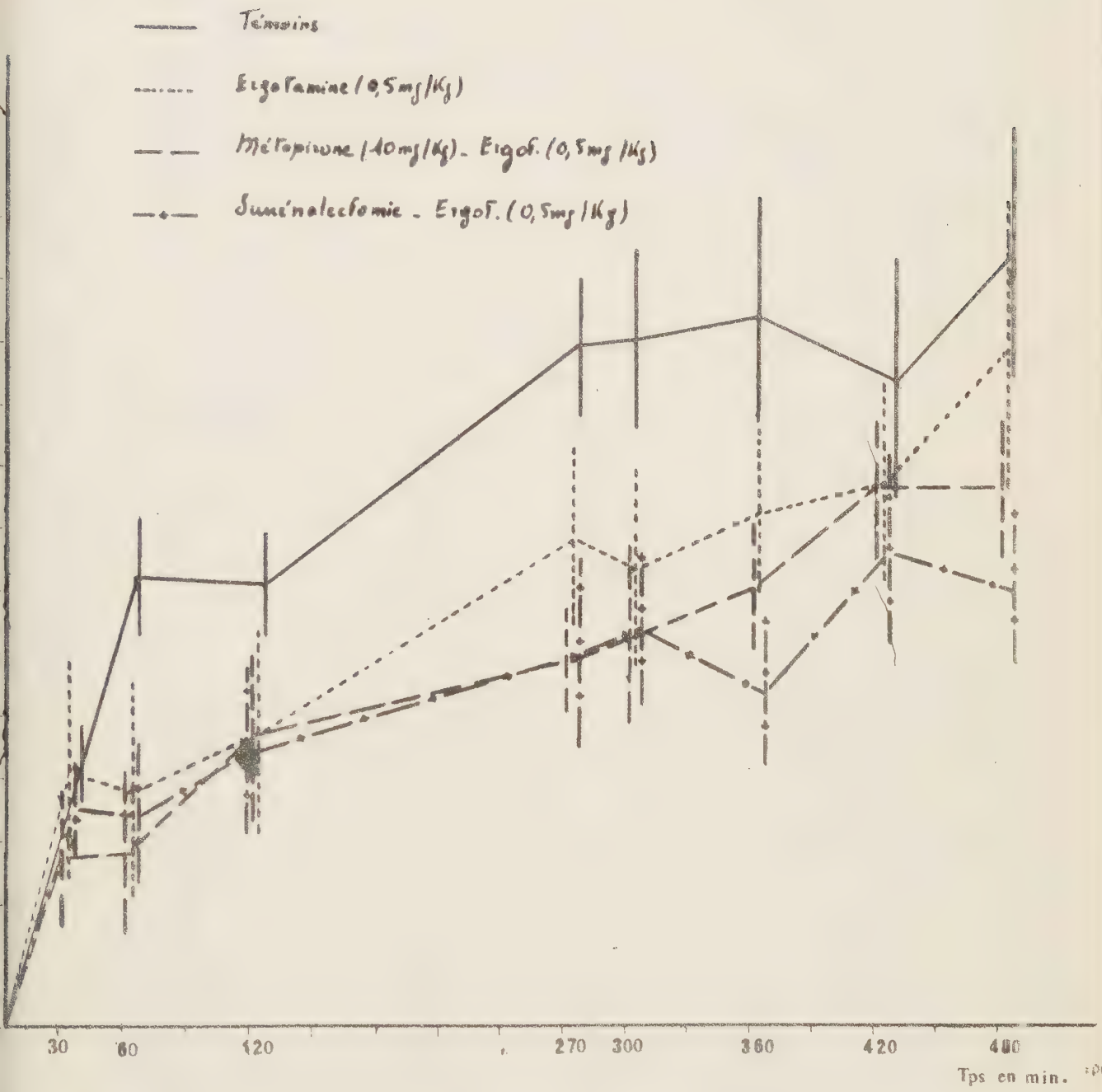


Fig.98. - Effet de la surrénalectomie sur l'inhibition de l'oedème à la carragénine par l'ergotamine .

TABLEAU 31 - EFFET de la SURRENALECTOMIE sur l'ACTION ANTI-OEDEMATEUSE DE DIFFERENTS MEDICAMENTS

Substance phlogogène	Substances médicamenteuses	Traitements subis par les rats	Doses injectées IP	Nombre d'animaux	Pourcentages d'inhibition — temps en minutes				
					30	120	270	420	480
				12					
Carragénine		Surrénalectomie		–	-40	-31	-36	-41	-17
		Métopyrone		–	-32	-13	-17	-31	-19
	Phénylbutazone		80mg/kg	–	- 3	+ 7	+28	+16	+18
	–	Surrénalectomie	–	–	0	+10	+40	+50	+58
	–	Métopyrone	–	–	0	+11	+35	- 7	+23
	Ergotamine		0,5mg/kg	–	+ 2	+24	+32	+17	+15
	–	Surrénalectomie	–	–	+ 7	+27	+50	+28	+54
	–	Métopyrone	–	–	+15	+25	+50	+18	+38
	Propranolol		1mg/kg	–	- 5	+21	+28	+21	+17
	–	Surrénalectomie	–	–	-33	- 1	0	-30	-20
	–	Métopyrone	–	–	- 4	- 7	+28	- 8	+12
	Naphtazoline		1,5mg/kg	–	-14	+ 6	+30	+19	+36
	–	Surrénalectomie	–	–	- 7	+18	+56	+35	+48
	–	Métopyrone	–	–	0	+16	+49	+20	+36

1.2.3.-Conclusion: L'action anti-oedémateuse de l'ergotamine se maintient aussi bien chez les rats surrénalectomisés que chez les rats ayant reçu de la métopyrone. L'action inhibitrice est meme augmentée en fin d'observation chez les rats surrénalectomisés traités à la carragénine.

1.3. - Le propranolol

La dose de 1mg par kg a été retenue pour s'être révélée efficace sur l'inhibition de l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat et de carragénine.

1.3.1. - Action sur l'oedème à l'exsudat(fig.99)

Il faut d'abord remarquer que la dose de 1mg par kg de propranolol n'a pas eu d'action inhibitrice sur l'oedème à l'exsudat contrairement aux résultats obtenus précédemment (tableau 30).

Chez les rats surrénalectomisés chirurgicalement, pendant les 2 premières heures de l'observation, les V.M.P.A.V.P. trouvées sont inférieures d'environ 18p.100 à celles obtenues chez les rats témoins.Mais cette différence n'est statistiquement pas significative. Ces valeurs deviennent égales, puis, à partir de la 7ème heure, une augmentation de 30P.100 de l'oedème apparaît chez les rats surrénalectomisés.

.../...

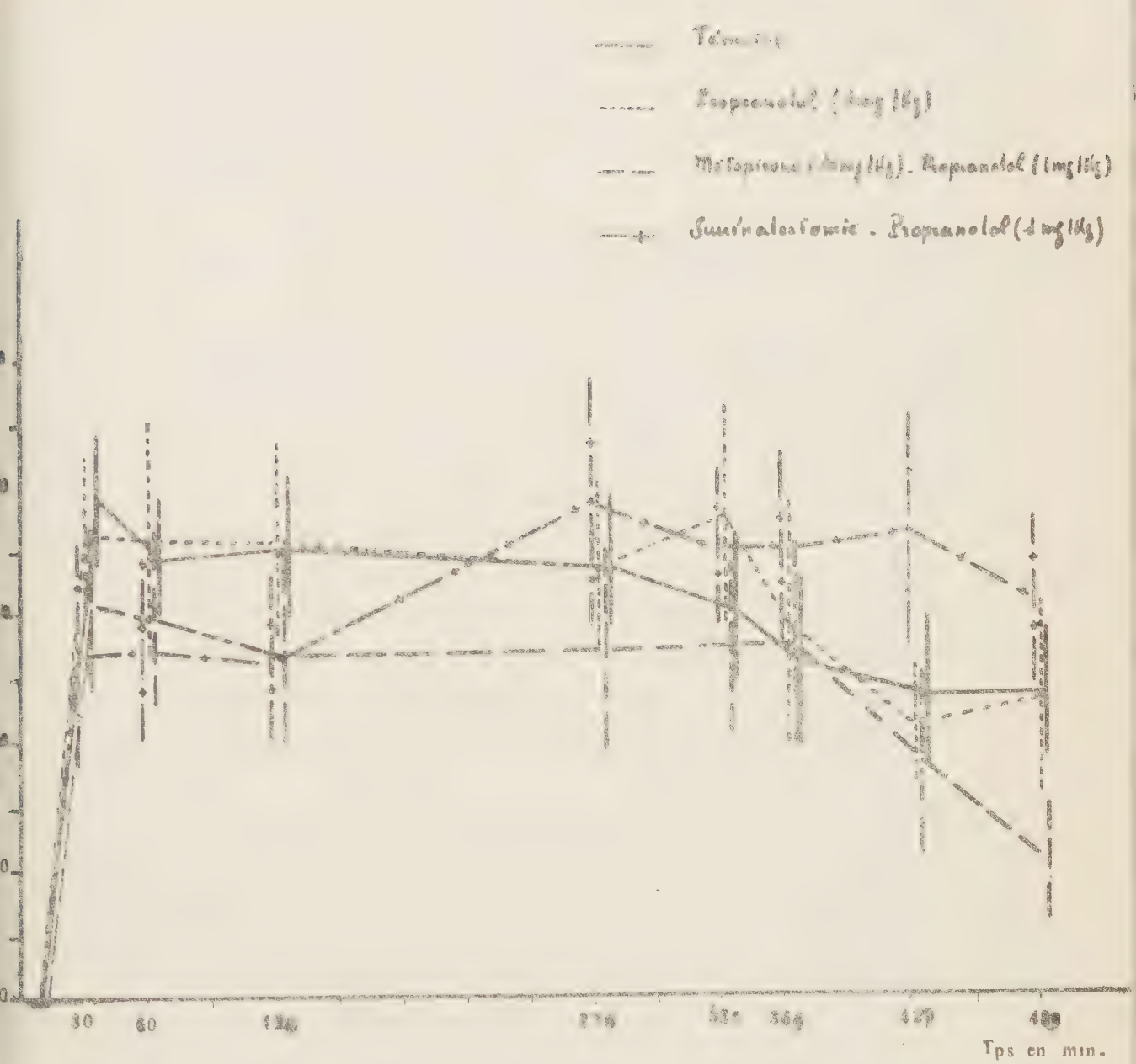


Fig.99. - Effet de la surrénalectomie sur l'inhibition de l'oedème à l'exsudat par le propranolol .

Les rats ayant reçu de la métopyrone réagissent différemment: les V.M.P.A.V.P. sont comparables à celles des rats témoins, sauf à la 8ème heure en fin d'observation où l'oedème diminue et devient de 30p.100 inférieur.

1.3.2. - Action sur l'oedème à la carragénine

Le propranolol, à la dose de 1mg par kg, agit nettement sur l'oedème à la carragénine comme on le voit sur la figure 100 et dans le tableau 31. Cette action s'est révélée nulle sur l'oedème qui se développe sur le rat surrénalectomisé. L'augmentation de volume des pattes devient même supérieure à celle du volume des pattes des rats témoins, dès la 5ème heure de l'observation, atteignant 30p.100, mais l'écart entre les V.M.P.A.V.P. n'est pas statistiquement significatif, les résultats étant disparates et par conséquent les écarts réduits très importants.

L'oedème des rats ayant reçu de la métopyrone a subi la même inhibition que celui des rats traités uniquement avec le propranolol, ceci pendant les 5 premières heures. Puis les V.M.P.A.V.P. des rats traités à la métopyrone augmentent et prennent les valeurs obtenues chez les rats témoins.

1.3.3. - Conclusion: L'action anti-oedémateuse du propranolol sur l'oedème à l'exsudat est augmentée pendant 4 heures par la surrénalectomie. Elle est ensuite diminuée. L'action inhibitrice du propranolol sur l'oedème à la carragénine est presque complètement annulée.

.../...

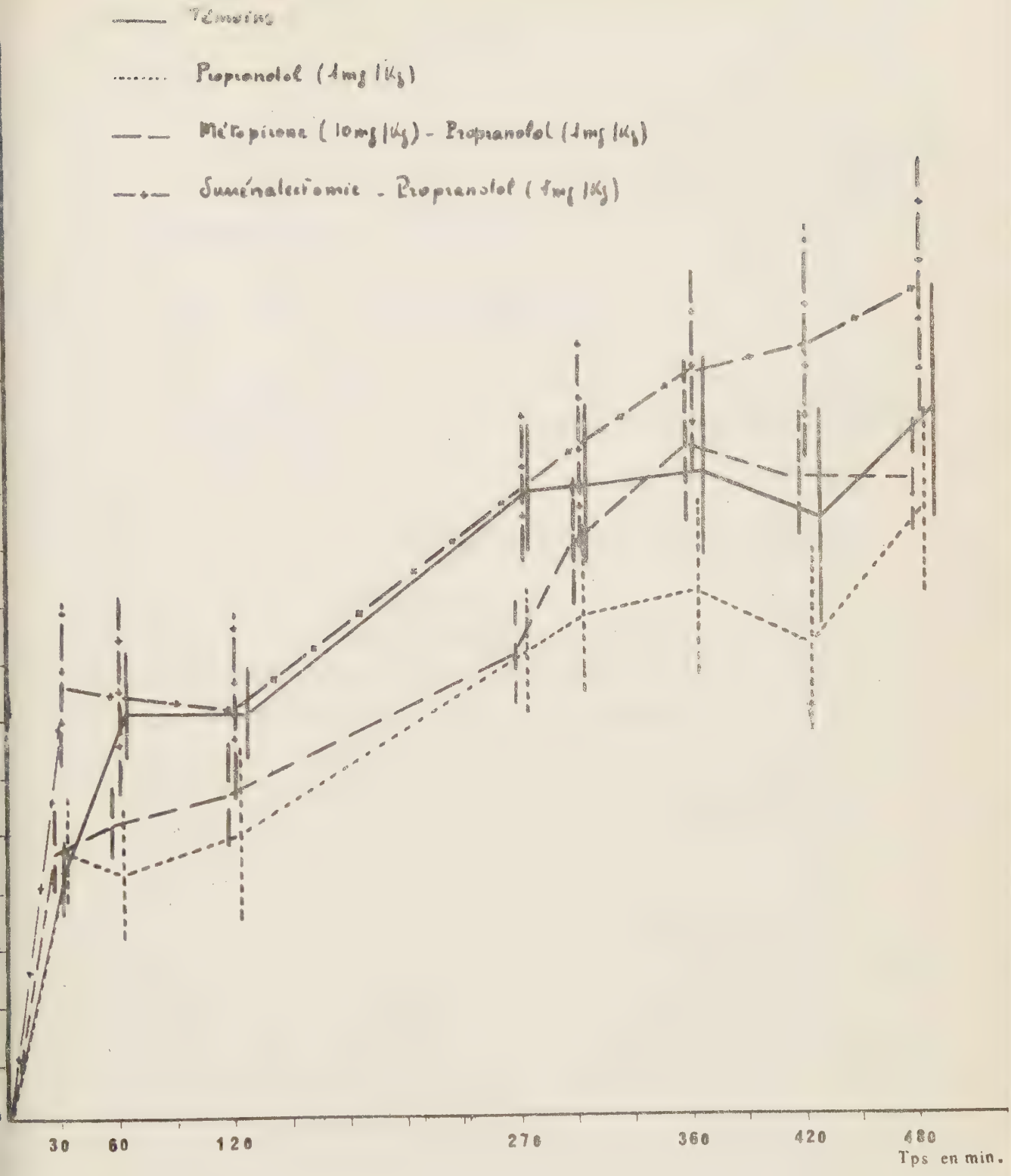


Fig.100. - Effet de la surrénalectomie sur l'inhibition de l'oedème à la carragénine par le propranolol .

Chez les rats ayant reçu de la métopyrone, l'action anti-oedémateuse du propranolol est augmentée pour l'oedème à l'exsudat et nettement diminuée pour l'oedème à la carragénine.

1.4. - La naphtazoline

La dose de 1,5mg par kg a été choisie pour son action inhibitrice sur l'oedème produit par l'exsudat et par la carragénine.

1.4.1. - Action sur l'oedème à l'exsudat

La naphtazoline, à la dose de 1,5mg par kg, conserve son action inhibitrice sur la réaction inflammatoire produite par l'injection d'exsudat dans les tissus de la patte des rats surrénalectomisés ou traités à la métopyrone (fig.101). Ce pouvoir anti-phlogogène est plus important chez les rats ayant reçu de la métopyrone que chez les rats surrénalectomisés (tableau 30).

Chez les rats surrénalectomisés, en effet, les V.M.P.A.V.P. trouvées pendant la 2ème phase de la réaction ont tendance à devenir supérieures aux V.M.P.A.V.P. obtenues chez les rats non surrénalectomisés et pendant la même période.

Chez les rats ayant reçu de la métopyrone, au contraire, les V.M.P.A.V.P. trouvées pendant la 2ème phase de la réaction sont légèrement inférieures à celles obtenues pendant la même période chez les rats non surrénalectomisés. Cette différence s'accroît pour atteindre 30p.100 7 heures après l'injection de l'exsudat.

.../...

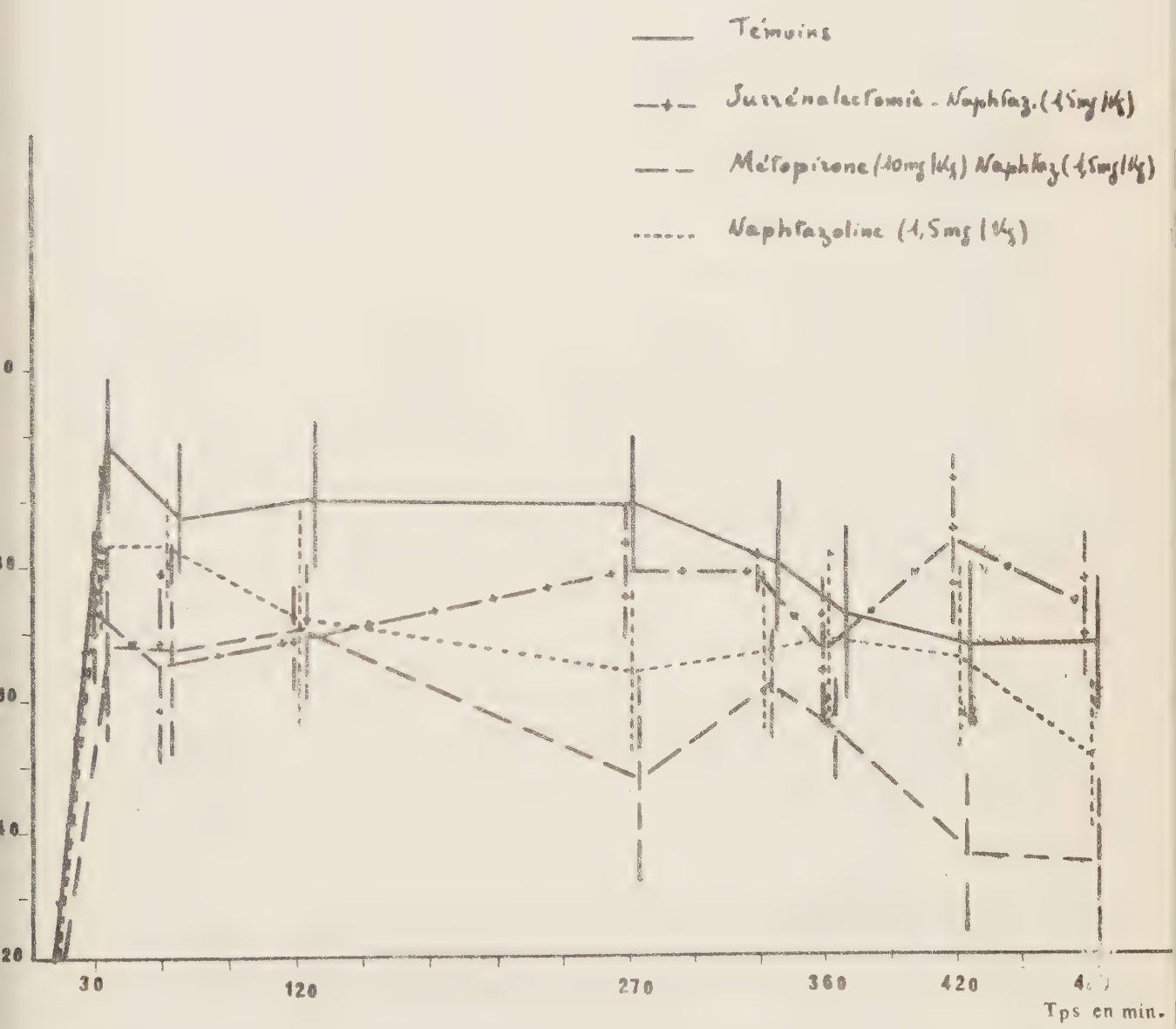


Fig.IOI. - Effet de la surrénalectomie sur l'inhibition de l'oedème à l'exsudat par la naphtazoline .

1.4.2. - Action sur l'oedème à la carragénine (fig.102)

L'inhibition de l'oedème provoqué sur des animaux surrénalectomisés ou ayant reçu de la métopyrone est légèrement supérieure (15 à 20p.100) à celle obtenue avec les rats traités uniquement à l'ergotamine, surtout pendant les 5 premières heures de l'expérience, sans que la différence soit statistiquement significative (Tableau 31).

Les V.M.P.A.V.M. des rats traités par le métopyrone deviennent ensuite égales à celles des rats traités uniquement à l'ergotamine. Les V.M.P.A.V.P. des rats surrénalectomisés et traités à l'ergotamine restent inférieures à celles des rats traités uniquement à l'ergotamine jusqu'à la fin de l'observation où l'inhibition est de 40p.100 par rapport à l'augmentation de volume des pattes relevée chez les animaux témoins.

1.4.3. - Conclusion: Le pouvoir anti-oedémateux de la naphtazoline augmente chez les rats surrénalectomisés, de même que chez les rats ayant reçu de la métopyrone.

1.5. - Discussion et conclusion sur l'action de la surrénalectomie sur l'effet anti-oedémateux des différents médicaments étudiés.

1.5.1. - D'après les résultats obtenus, la surrénalectomie ne supprime pas le pouvoir anti-oedémateux de la phénylbutazone, de l'ergotamine et de la

.../...

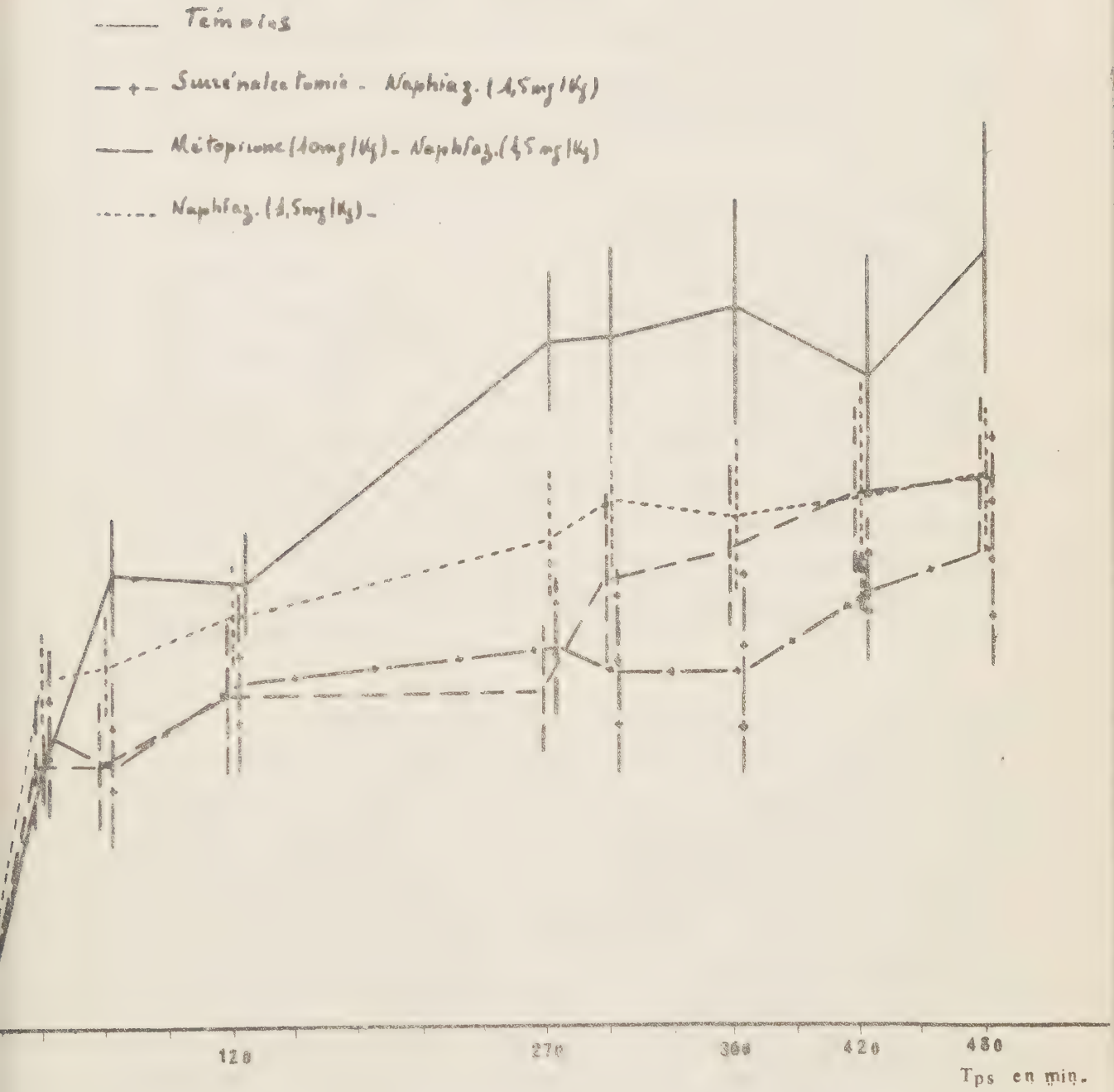


Fig.I02. - Effet de la surrénalectomie sur l'inhibition de l'oedème à la carragénine par la naphtazoline .

naphtazoline. Seul le propranolol s'est révélé être inefficace sur la 2ème phase de la réaction inflammatoire produite par l'injection d'exsudat et sur la réaction inflammatoire provoquée par l'injection de carragénine chez les rats surrénalectomisés.

- Après surrénalectomie, la phénylbutazone, à la dose de 80mg par kg, conserve son action anti-phlogogène sur l'oedème à l'exsudat. Sur l'oedème à la carragénine, cette action est même augmentée. Des résustats analogues ont été mentionnés par certains auteurs, la phénylbutazone étant administrée, par voie buccale ou par voie intra-péritonéale, à des rats porteurs d'un oedème de la patte produit par l'injection de carragénine[207], ou par l'injection de dextran (546). Ces différentes observations permettent de penser que la phénylbutazone agit indépendamment des capsules surrénales.

- Alors qu'après surrénalectomie, l'ergotamine, à la dose de 0,5mg par kg, conserve une action anti-phlogogène identique sur l'oedème produit par l'exsudat ou la carragénine, que le propranolol perd son pouvoir anti-oedémateux sur la 2ème phase de l'inflammation, la naphtazoline agit différemment: elle inhibe davantage la première phase de la réaction inflammatoire produite par l'exsudat, que la deuxième phase, à l'inverse de ce qui est observé sur les rats non surrénalectomisés. De plus, l'action anti-oedémateuse de la naphtazoline sur les rats surrénalectomisés est nettement supérieure à celle obtenue sur les rats non-surrénalectomisés. Cet effet est peut-être dû à l'action toxique de la naphtazoline sur des rats privés de surrénales s'ajoutant à l'action anti-oedémateuse de cette substance.

.../...

1.5.2. - La réaction des rats ayant subi un traitement à la métopyrone qui, lorsqu'elle est associée à un corticoïde de synthèse tel que la dexaméthasone, a des effets diurétiques et peut être utilisée pour traiter certains oedèmes (351), a eu des effets différents sur les drogues anti-phlogistiques auxquelles nous l'avons associée.

- La phénylbutazone administrée à la dose de 80mg par kg à des rats traités par la métopyrone conserve son action inhibitrice sur l'oedème à l'exsudat, mais son pouvoir anti-oedémateux sur la réaction inflammatoire produit par la carragénine est légèrement diminué.

- L"ergotamine,utilisée à la dose de 0,5mg par kg et associée à la métopyrone, conserve son effet anti-inflammatoire sur l'oedème à l'exsudat ou à la carragénine lorsqu'elle est utilisée seule.

- Le propranolol, employé à la dose de 1mg par kg, perd le pouvoir anti-oedémateux qu'il présente lorsqu'il est employé seul pour traiter l'oedème à l'exsudat ou à la carragénine.

- La naphtazoline à la dose de 1,5mg par kg, associée à la métopyrone, a un effet anti-phlogogène supérieur à celui de la naphtazoline seule aussi bien sur l'oedème à l'exsudat que sur celui à la carragénine.

On peut donc conclure en disant que seul le pouvoir anti-oedémateux du propranolol paraît découler de son effet sur la sécrétion hormonale des surrénales.

.../...

Substances médicamenteuses étudiées	Doses injectées I.P.	Intervalle temps entre injec.méd. et subst. phlogogène	Traitements subis par les rats	Substances phlogogènes		
				Exsudat		Carragénine
				1°phase	2°phase	
Naphtazoline	1,5ug/kg	30 min.	Rats non traités	±	++	++
			Rats surrénalectomisés	++	+	++++
			Rats traités à la métopyrone	++	+++	+++
Propranolol	1mg/kg	30 min.	Rats non traités	0	0	++
			Rats surrénalectomisés	±	-	--
			Rats traités à la métopyrone	±	0	+
Ergotamine	0,5mg/kg	30 min.	Rats non traités	+	++	++
			Rats surrénalectomisés	+	++	++
			Rats traités à la métopyrone	+	++	++
Phényl-butazone	80mg/kg	30 min.	Rats non traités	±	±	++
			Rats surrénalectomisés	±	±	+++
			Rats traités à la métopyrone	±	+	+

2 - Etude de l'association de médicaments sur la réaction inflammatoire.

Nous avons choisi, parmi les drogues que nous avons trouvées anti-phlogogènes, la naphtazoline et l'ergotamine, à cause de leur action importante et prolongée sur les réactions inflammatoires à l'exsudat et à la carragénine.

La naphtazoline, à action sympathomimétique et à pouvoir vaso-constricteur prolongé, a été administrée en même temps que deux vaso-dilatateurs: le vasculat et le nicotinate de mono-éthanol amine. L'injection de naphtazoline pouvant créer un choc vasculaire à cause de la puissance de son action, nous lui avons adjoint du métaraminol, vasopresseur à action soutenue et utilisé dans le traitement du collapsus vasculaire. En dernier lieu, nous avons associé à la naptazoline l'ergotamine à cause de son action sympatholytique et anti-phlogogène.

Les pourcentages d'inhibition sont inscrits dans le tableau 32.

2.1. - Association naphtazoline-vasculat

Le vasculat, comme vaso-dilatateur périphérique apparenté au groupe des sympathomimétiques, normalise les troubles circulatoires locaux des extrémités; il est utilisé dans les oedèmes des membres inférieurs.

.../...

TABLEAU 32 - Effet de l'Association de médicaments à propriétés pharmacologiques inverses ou complémentaires sur le développement de l'oedème à l'exsudat et à la carragénine

Substances phlogogènes	Substances médicamenteuse	Doses injectées I.P.	Nombre d'animaux	Pourcentages d'inhibition — Temps en minutes						
				30	60	90	180	330	390	480
Exsudat			12							
	Naphtazoline	1,5mg/kg	-	+35	+20	+27	+32	+15	+ 8	- 8
	Nicotinate de mono éthanol amine	24 -	-	+18	+15	+25	+21	+22	+20	+ 4
	Naphtazoline + nicotinate de mono éthanolamine	1,5 - 24 -	-	+27	+24	+32	+30	+30	+23	+ 2
	Vasculat	1 -	-	+24	+ 4	+ 3	+10	+13	+ 6	-12
	Naphtazoline + Vasculat	1,5 = 1 =	-	+35	+15	+30	+35	+29	+16	- 4
	Métaraminol	0,1 -	-	+19	- 8	- 3	- 5	+ 9	+ 9	- 7
	Naphtazoline + Métaraminol	1,5 = 0,1 =	-	+20	+12	+23	+31	+28	+20	0
	Ergotamine	0,5 -	-	+21	+ 8	+ 5	+12	- 3	- 7	-16
	Naphtazoline + Ergotamine	1,5 = 0,5 =	-	+39	+27	+33	+21	+33	+28	+ 8

.../...

TABLEAU 32 - (suite)

Substances phlogogènes	Substances médicamenteuses	Doses injectées I.P.	Nombre d'animaux	Pourcentages d'inhibition temps minutes						
				30	60	90	180	330	390	480
Carragénine			12							
	Naphtazoline	1,5mg/kg	-	- 4	+ 3	+10	+18	+37	+32	+32
	Nicotinate mono éthanol amine	24 -	-	+ 4	+ 6	+11	+11	+20	+ 4	+26
	Naphtazoline + Nicotinate mono éthanol amine	1,5 - 24 -	-	+14	+12	+15	+22	+68	+54	+63
	Vasculat	1 -	-	+ 9	+14	+ 8	0	0	- 6	+10
	Naphtazoline + Vasculat	1,5 - 1 -	-	+20	+17	+16	+24	+60	+47	+54
	Métaraminol	0,1 -	-	+ 7	+ 7	+ 7	+28	+ 8	+ 4	+14
	Naphtazoline + Métaraminol	1,5 - 0,1 -	-	+18	+18	+20	+36	+74	+63	+56
	Ergotamine	0,5 -	-	+22	+28	+16	+24	+52	+41	+48
	Naphtazoline + Ergotamine	1,5 - 0,5 -	-	+33	+29	+23	+30	+68	+74	+76

La naphtazoline a été administrée à la dose de 1,5mg par kg, le vasculat, à la dose de 1mg par kg, en injections intra-péritonéales, 30 minutes avant l'administration de la substance phlogogène dans les tissus de la patte.

Chaque groupe d'animaux étudiés est constitué par 12 rats Sherman femelles d'un poids de 190 à 210 grammes.

Les pourcentages d'inhibition sont reportés dans le tableau 32.

2.1.1. - Action sur l'oedème à l'exsudat(fig.103)

La dose de 1mg par kg de vasculat produit une faible inhibition de l'oedème. La différence entre les V.M.P.A.V.P. des rats traités au vasculat et des rats non traités est de 24p.100, 30 minutes après l'injection de la substance phlogogène; mais cet écart diminue ensuite pour n'être plus statistiquement significatif.

La dose de 1,5mg par kg de naphtazoline produit une importante régression de l'augmentation du volume des pattes d'environ 30p.100 pendant les 5 premières heures de l'expérience. Cette inhibition diminue ensuite et n'est plus statistiquement significative.

Les doses de 1mg par kg de vasculat et 1,5mg par kg de naphtazoline, administrées simultanément par voie intra-péritonéale, provoquent une inhibition

.../...

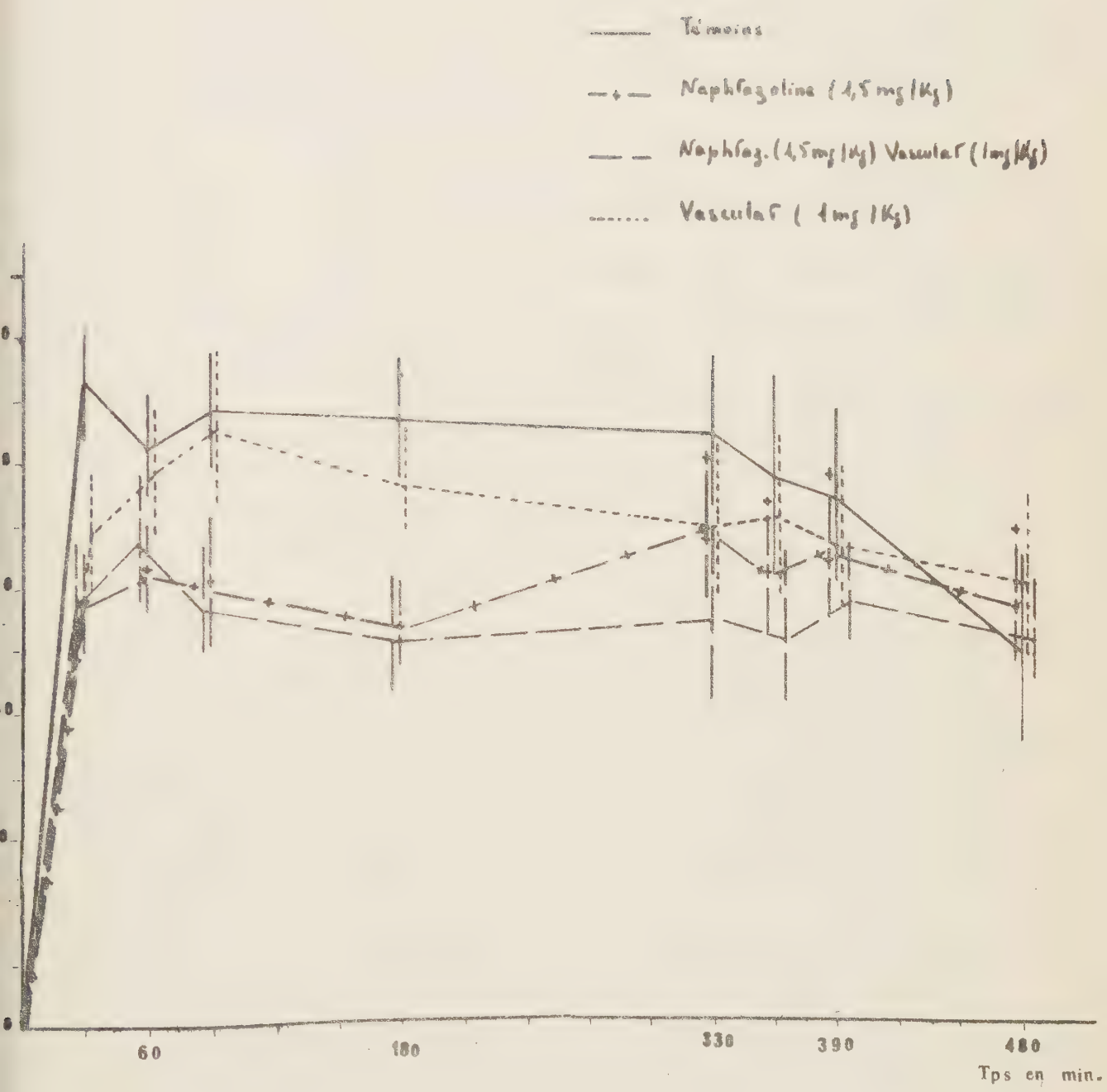


Fig.103. - Effet anti-oedémateux de l'association vasculat-naphtazoline sur l'oedème à l'exsudat .

égale à celle obtenue avec la naptazoline seule pendant les 3 premières heures de l'observation. La diminution de l'augmentation du volume des pattes devient par la suite légèrement supérieure à celle produite par la naptazoline.

2.1.2. - Oedème à la carragénine (fig.104)

Les résultats obtenus sur l'oedème provoqué par l'injection de carragénine vont dans le même sens que ceux trouvés précédemment.

- La dose de 1mg par kg de vasculat n'a aucune action sur l'augmentation de volume des pattes. Comme on peut le voir sur la figure 91, les deux courbes représentant les V.M.P.A.V.P. des rats traités par des médicaments et des rats témoins se recouvrent.

- La dose de I,5mg par kg de naphtazoline provoque une inhibition importante de l'oedème à partir de la 3ème heure qui suit l'injection de la carragénine. L'écart entre les courbes représentant les V.M.P.A.V.P. prend, 2 heures après, la valeur d'environ 35p.100 et ce pourcentage d'inhibition est conservé jusqu'à la fin de l'observation.

- Bien que l'écart entre les V.M.P.A.V.P., obtenues avec la naphtazoline d'une part et le vasculat et la naptazoline d'autre part, ne soit pas statistiquement significatif, on peut dire que l'association vasculat-naphtazoline provoque une diminution de l'oedème légèrement supérieure à celle obtenue avec la naptazoline seule.

.../...

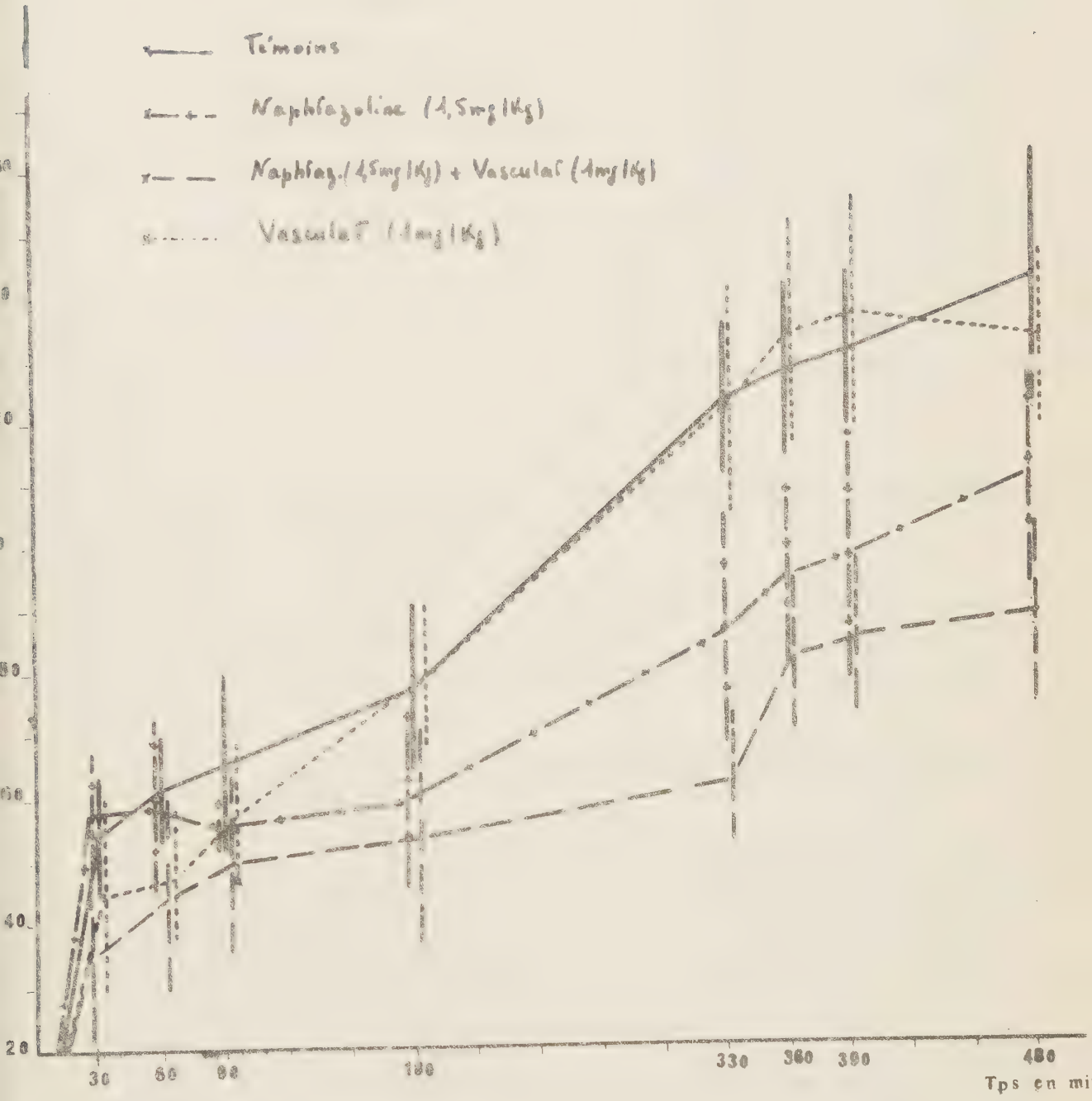


Fig.I04. - Effet anti-oedémateux de l'association vasculat-naphtazoline sur l'oedème à la carragénine .

2.1.3. - Conclusion: Le traitement des oedèmes à l'exsudat ou à la carragénine par l'injection de naphtazoline, sympathomimétique aux propriétés vaso-constritrices et anti-phlogogènes, associée au vasculat, lui-même vaso-dilatateur apparenté aux sympathomimétiques et n'ayant qu'une très faible activité anti-phlogogène, provoque une inhibition un peu plus importante que celle produite par la naphtazoline seule. Le renforcement de l'activité anti-phlogogène de la naphtazoline par le vasculat peut être dû au fait que les deux produits possèdent des propriétés sympathomimétiques.

2.2. - Association naphtazoline nicotinate de mono éthanol amine

Le nicotinate de mono-éthanol-amine, autre vaso-dilatateur, agit quelques minutes après son injection, son action persiste de 12 à 18 heures.

2.2.1. - Action sur l'oedème à l'exsudat (fig.105)

- Le nicotinate de mono-éthanol-amine administré intra-péritonéalement à la dose de 24mg par kg produit une légère inhibition de l'oedème d'environ 20p.100 et cette inhibition persiste pendant toute la durée de l'observation.

- L'association naphtazoline-nicotinate de mono-éthanol-amine aux doses de, respectivement, 1,5 et 24mg par kg, provoque une inhibition de l'oedème un peu supérieure (30p.100 environ).

.../...

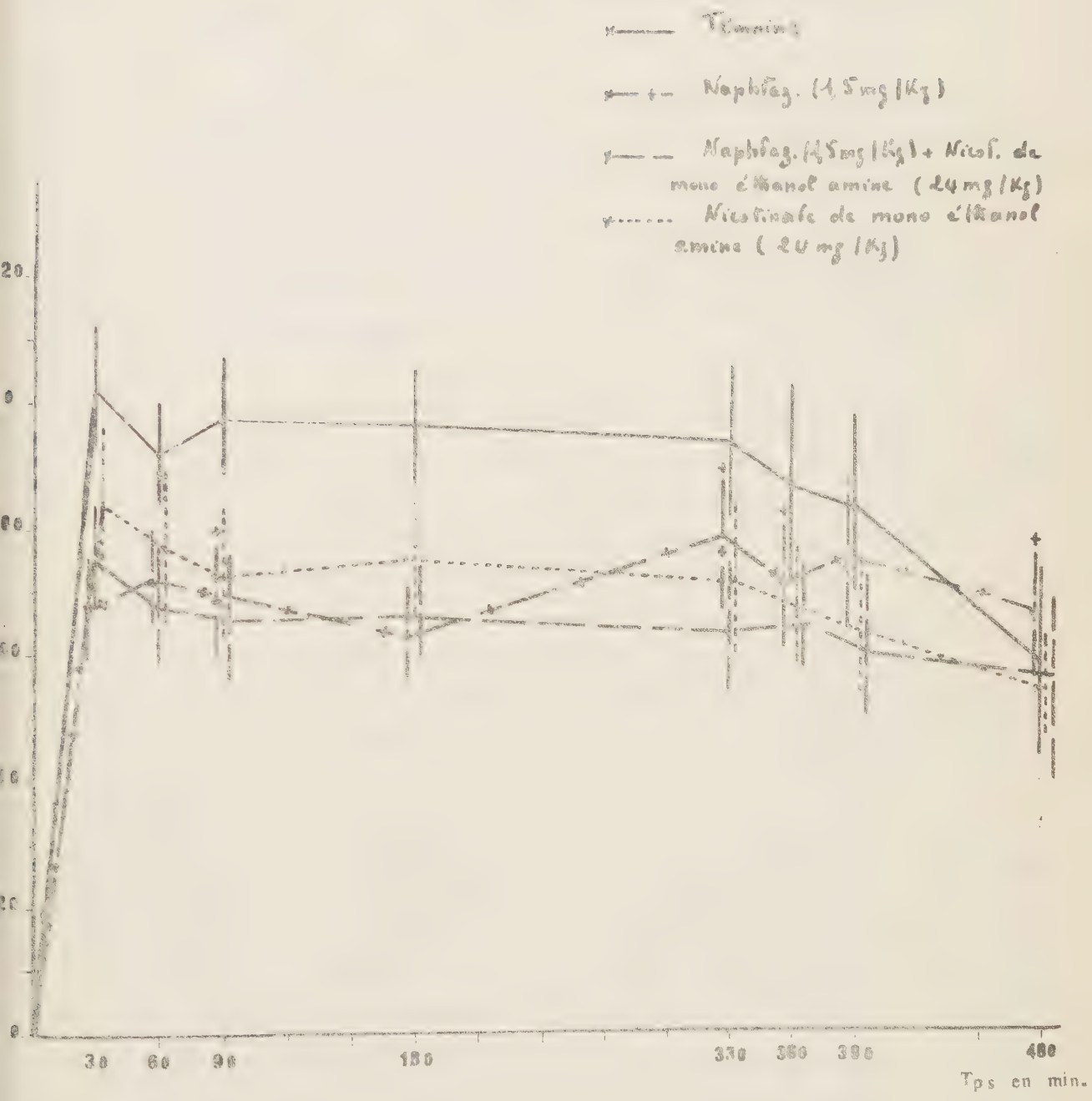


Fig.105. - Effet anti-oedémateux de l'association nicotinate de mono-éthanol-amine et naphtazoline sur l'oedème à l'exsudat .

2.2.2. - Action sur l'oedème à la carragénine (fig.106)

- Le nicotinate de mono éthanol amine inhibe légèrement l'oedème produit par l'injection de carragénine dans l'aponévrose plantaire de la patte du rat. L'écart entre les V.M.P.A.V.P., qui est de 25p.100 en fin d'observation, 8 heures après l'injection de la substance phlogogène, n'est jamais significatif statistiquement

- L'association naphtazoline (1,5mg par kg) et nicotinate de mono éthanol amine (24mg par kg) provoque une inhibition de l'oedème bien supérieure à celle produite par chacun des médicaments seul. L'écart entre les V.M.P.A.V.P. des rats ayant reçu l'association médicamenteuse et des rats témoins est environ de 70p.100, 5 heures et demie après l'injection de la substance phlogogène. Cet écart se maintient aux alentours de 60 - 70p.100 jusqu'à la fin de l'expérience.

2.2.3. - Conclusion: L'emploi simultané de la naphtazoline, aux propriétés vaso-constrictrices, et du nicotinate de mono-éthanol-amine, à action vaso-dilatatrice, produit une importante augmentation de l'inhibition des oedèmes à l'exsudat ou à la carragénine, supérieure même à l'inhibition provoquée par la naphtazoline ou le nicotinate de mono-éthanol-amine seuls. L'action synergique de ces deux médicaments peut être due au fait que l'un des sympathomimétique et que l'autre stimule la sécrétion d'adrénaline par la médullo-surrénale.

.../...

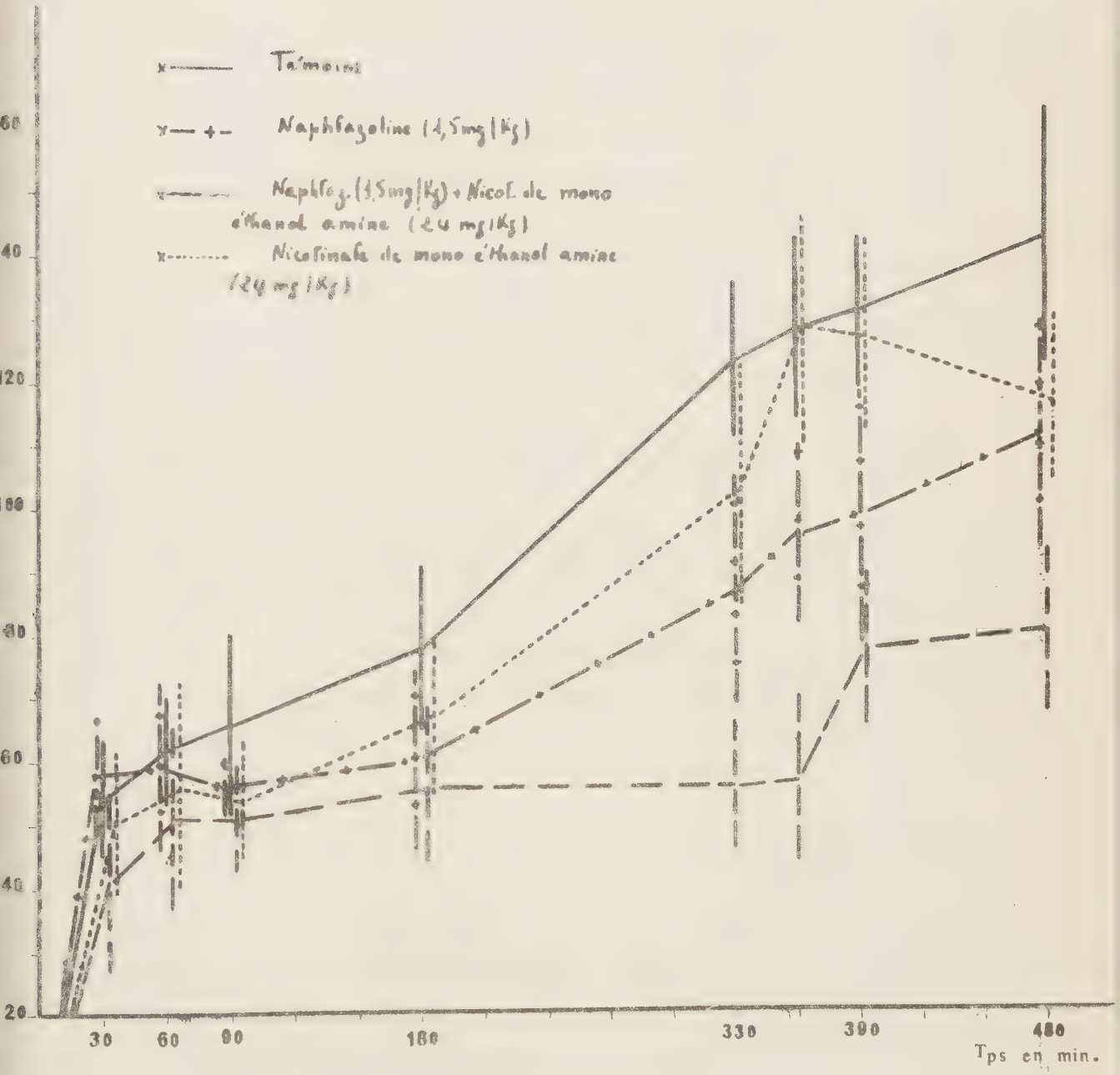


Fig.106. - Effet anti-oedémateux de l'association nicotinate de mono-éthanol-amine et naphtazoline sur l'oedème à la carragénine .

2.3. - Association naphtazoline-métaraminol

Le métaraminol, à pouvoir vaso-constricteur, puissant vaso-presseur à action soutenue, est utilisé dans le traitement des états de choc et de collapsus vasculaire. Nous l'avons associé à la naphtazoline à pouvoir vaso-constricteur périphérique.

Le métaraminol est administré à la dose de 0,1mg par kg, la naphtazoline à la dose de 1,5mg par kg, dans le péritoine des rats 30 minutes avant le traitement par la substance phlogogène.

2.3.1. - Oedème à l'exsudat (fig.107)

- Le métaraminol n'a aucune action inhibitrice sur l'oedème provoqué par l'injection d'exsudat.

- L'association métaraminol-naphtazoline a le même effet inhibiteur sur cet oedème que la naphtazoline seule, ce que l'on peut voir sur la figure 94.

2.3.2. - Oedème à la carragénine (fig.108)

- le métaraminol provoque une inhibition de 28p.100 statistiquement significative, 3 heures après l'injection de la substance phlogogène. Cette inhibition diminue ensuite et les V.M.P.A.V.P. deviennent peu différentes de celles obtenues avec les rats témoins.

.../...

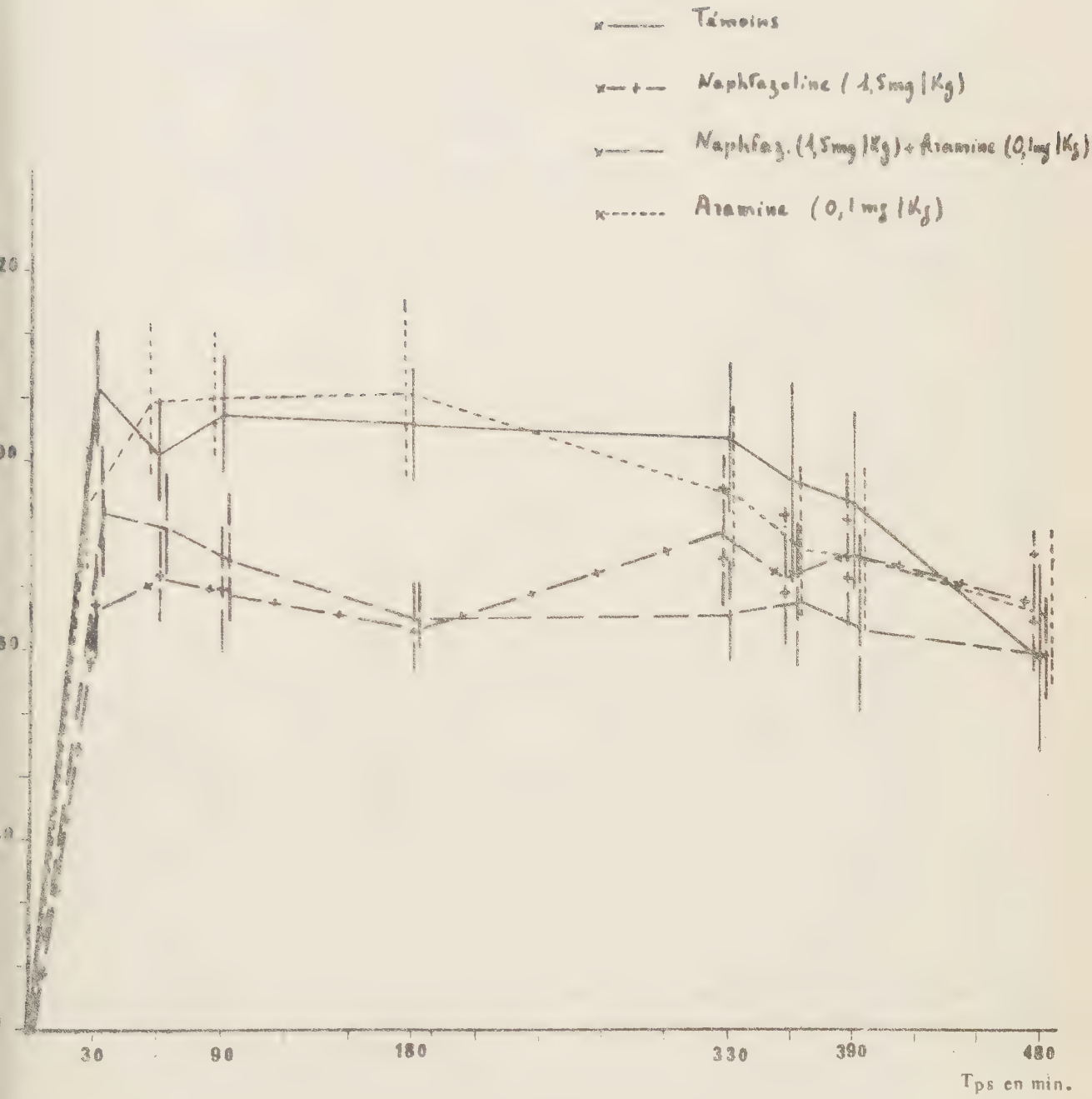


Fig.107. - Effet anti-oedémateux de l'association métaraminol et naphtazoline sur l'oedème à l'exsudat .

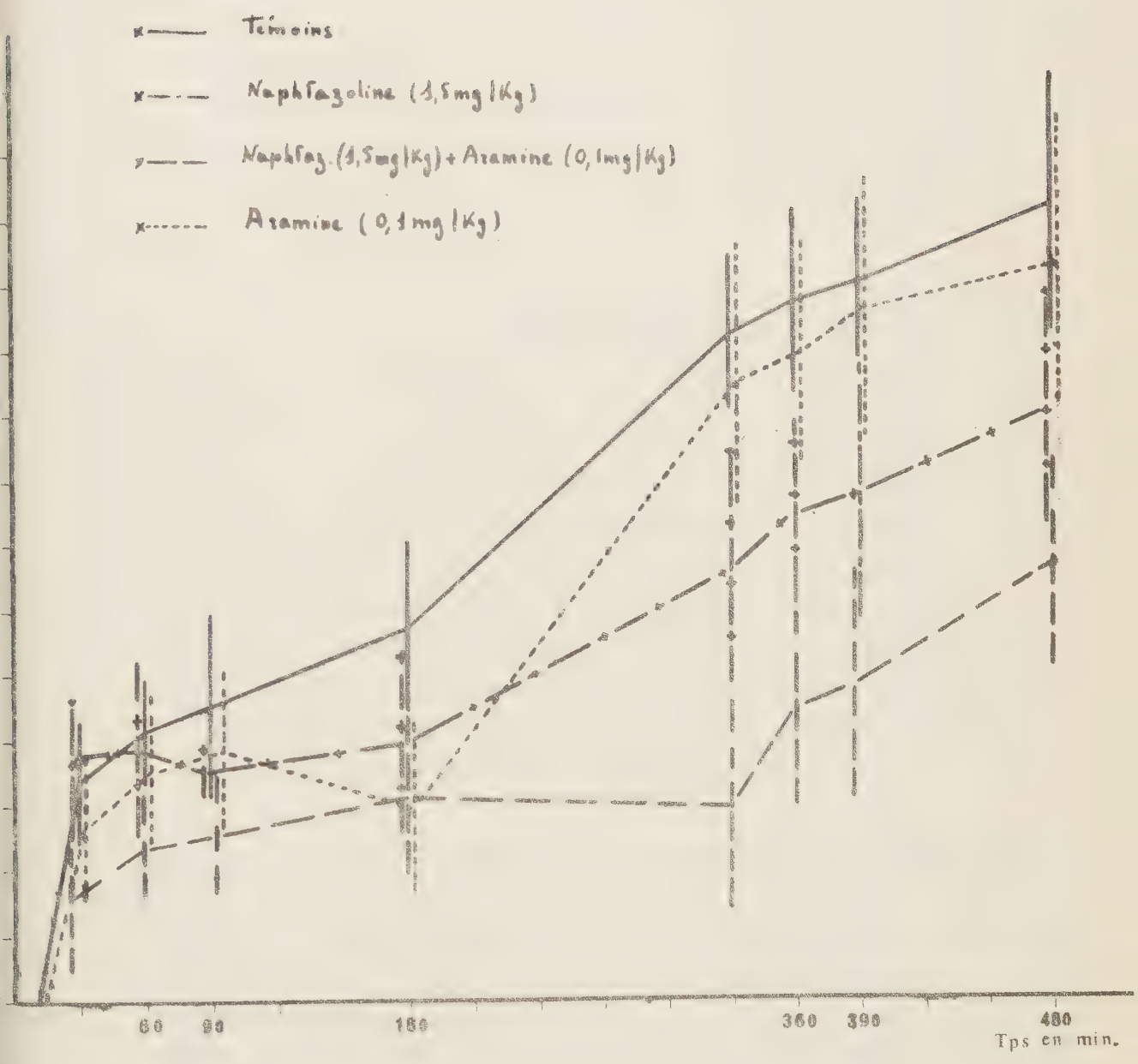


Fig.108. - Effet anti-oedémateux de l'association métaraminol et naphtazoline sur l'oedème à la carragénine .

- L'association métaraminol- naphtazoline provoque une inhibition très importante de l'oedème Cette diminution de l'augmentation du volume des pattes est supérieure à celle produite par l'injection de naphtazoline seule. De 15p.100, 30 minutes après l'injection de la substance phlogogène, elle augmente progressivement pour prendre la valeur de 70p.100, 5 heures après, et varier entre 65 et 50p.100 jusqu'à la fin de l'observation.

2.3.3. - Conclusion: Le métaraminol, en tant que vaso-constructeur, n'a aucune action sur l'oedème produit par l'injection d'exsudat, alors qu'il inhibe légèrement à ses débuts l'oedème provoqué par l'injection de carragénine. L'effet anti-phlogogène de l'association des deux vaso-constricteurs, métaraminol-naphtazoline, sur l'oedème à l'exsudat est identique à l'effet anti-phlogogène de la naphtazoline seule.L'action anti-oedémateuse de cette association médicamenteuse est au contraire beaucoup plus importante sur l'oedème à la carragénine que l'action anti-oedémateuse de la naphtazoline ou du métaraminol seuls.

2.4. - Association naphtazoline-ergotamine

Nous avons associé la naphtalozine, sympathomimétique α , vaso-constricteur périphérique, à l'ergotamine, sympatholytique α , aux propriétés également vaso-constrictrices. Les doses utilisées ont été de 0,5 mg par kg pour l'ergotamine et 1,5mg par kg pour la naphtazoline.

.../...

2.4.1. - Action sur l'oedème à l'exsudat (fig.109)

- La dose de 0,5mg par kg d'ergotamine provoque une faible inhibition de l'oedème surtout marquée 30 minutes après l'injection de l'exsudat. L'inhibition est alors de 20p.100. Elle diminue ensuite et devient nulle.

- L'effet inhibiteur de l'association ergotamine-naphtazoline est aussi important que celui de la naphtazoline seule, ceci pendant 4 heures. Puis l'inhibition de l'augmentation du volume des pattes devient plus importante que celle produite par la naphtazoline et, 5 heures et demie après l'injection de l'exsudat, les V.M.P.A.V.P. sont respectivement de 95 ± 12 p.100 chez les rats témoins, de 80 ± 12p.100 chez les rats ayant reçu de la naphtazoline, et de 62 ± 8p.100 chez les rats ayant reçu l'association médicamenteuse. L'écart noté entre les différentes V.M.P.A.V.P. des trois groupes de rats diminue ensuite pour devenir non significatif statistiquement en fin d'observation.

2.4.2. - Action sur l'oedème à la carragénine (fig.110)

- L'ergotamine à la dose de 0,5mg par kg produit une inhibition progressive de l'oedème d'environ 35p.100, 5 heures et demie après l'injection de la carragénine, et cette diminution de l'augmentation du volume de la patte se maintient jusqu'à la fin de l'observation.

.../...

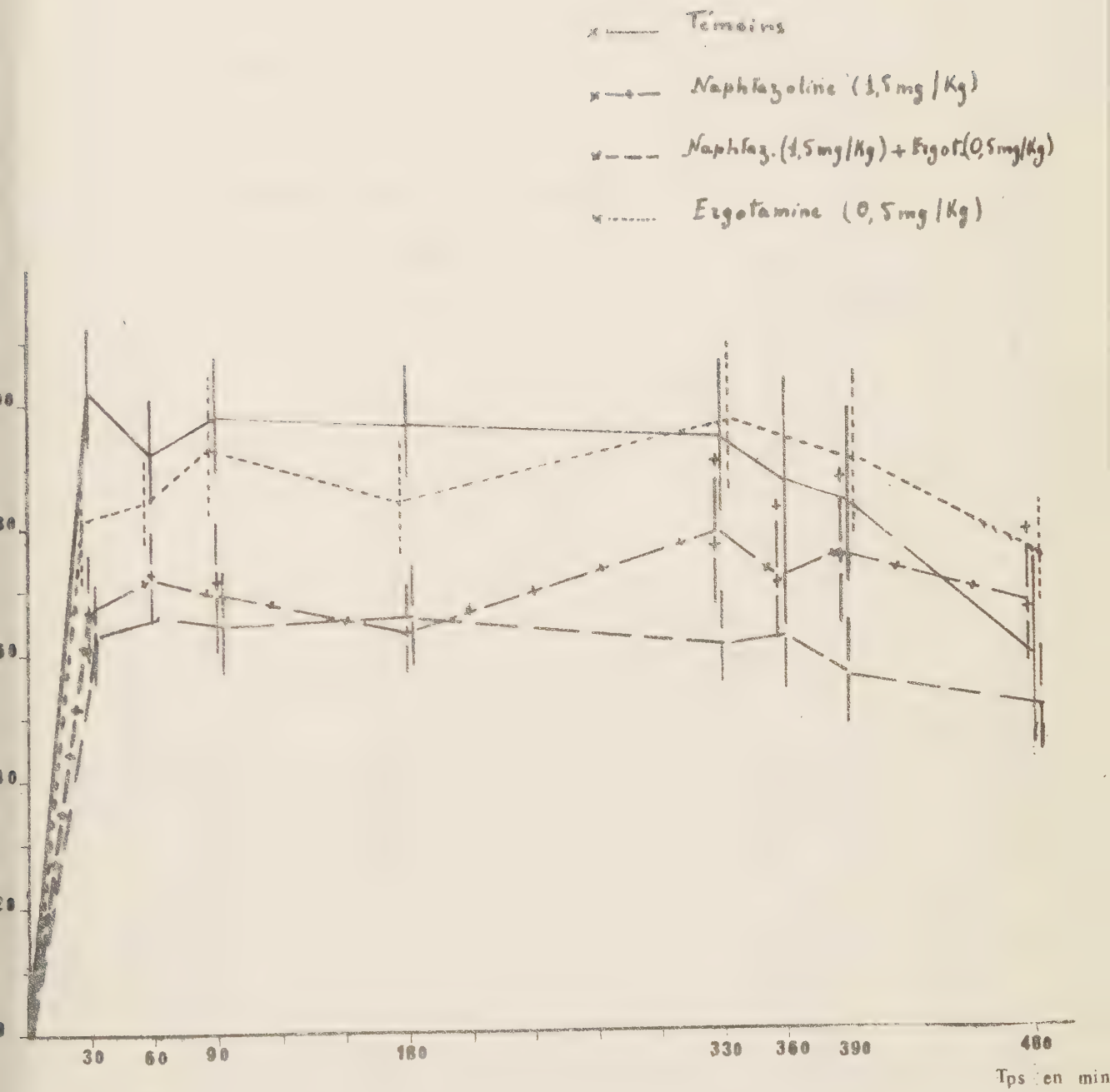


Fig.109. - Effet anti-oedémateux de l'association ergotamine et naphtazoline sur l'oedème à l'exsudat .

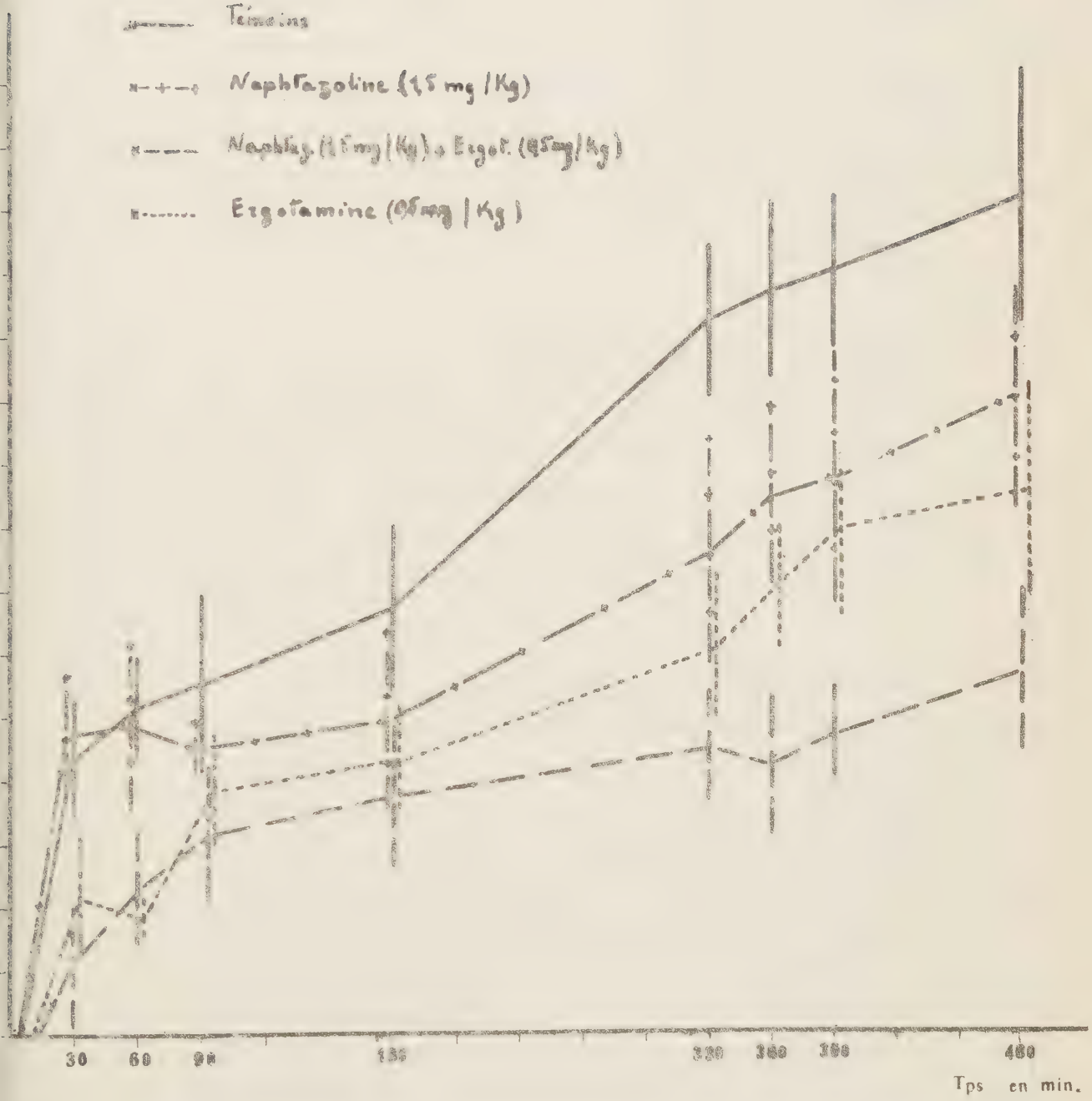


Fig.IIO. - Effet anti-oedémateux de l'association ergotamine et naphtazoline sur l'oedème à la carragénine .

- L'association ergotamine-naphtazoline provoque au début de l'observation une inhibition de l'augmentation du volume des pattes analogue à celle obtenue avec la naphtazoline seule (30p.100). Cette action inhibitrice augmente à partir de la 5ème heure pour devenir nettement plus importante; elle prend alors une valeur de 70p.100 et se maintient à cette valeur jusqu'à la fin de l'expérience.

2.4.3. - Conclusion: Alors qu'à la dose de 0.5mg par kg, l'ergotamine, sympatholytique et vaso-constricteur, est faiblement anti-phlogogène, elle provoque, lorsqu'elle est associée à la naphtazoline, sympathomimétique et vaso-constricteur, une inhibition beaucoup plus importante des oedèmes à l'exsudat et à la carragénine que la naphtazoline seule.

2.5. - Discussion: Il faut signaler d'abord que sur les trois vaso-constricteurs utilisés, seule la naphtazoline (1,5mg par kg) a une action inhibitrice franche à la fois sur l'oedème à l'exsudat et à la carragénine. L'ergotamine, à la dose de 0,5mg par kg, est surtout active sur l'oedème à la carragénine. Le métaraminol, qui est inactif sur l'oedème à l'exsudat à la dose de 0,1mg par kg, inhibe légèrement l'oedème à la carragénine. D'autre part, des deux vaso-dilateurs employés, seul le nicotinate de monoéthanol-amine, à la dose de 0,1mg par kg, a une action inhibitrice sur l'oedème à l'exsudat sans toutefois agir sur l'oedème à la carragénine.

.../...

Une deuxième série de constatations peut être faite ensuite;

- on remarque en effet que l'action conjuguée d'un vaso-constricteur, la naphtazoline, avec un vaso-dilatateur, le vasculat, tous deux à propriétés sympathomimétiques, a la même importance que celle de la naphtazoline administrée seule, alors que l'action du même vaso-constricteur avec un autre vaso-dilatateur, le nicotinate de mono-éthanolamine, à propriétés excito-ganglionnaires, provoque, au contraire, une action inhibitrice des deux oedèmes étudiés bien supérieure à celle des deux drogues utilisées séparément.

- On remarque, d'autre part, que l'ergotamine, vaso-constricteur sympatholytique, associée à la naphtazoline, vaso-constricteur sympathomimétique, agit en synergie avec ce produit. L'inhibition de l'oedème à l'exsudat ou à la carragénine est bien supérieure à celle provoquée par l'un des produits seul. Alors que lorsque la naphtazoline est associée avec le métaraminol à propriétés vaso-constrictices également, si l'oedème à la carragénine subit une inhibition supérieure, la diminution de l'oedème à l'exsudat est de la même importance que celle obtenue avec la naphtazoline seule.

TABLEAU RECAPITULATIF sur l'effet anti-oedémateux de l'association de quelques médicaments.

Substances Médicamenteuses	Doses de médicament injectées	Propriétés Pharmacologiques		Substance phlogogène Exsudat 1°ph	Substance phlogogène Exsudat 2°ph	Substance phlogogène Carragénine	Association avec NAPHTAZOLINE 1,5mg/kg	Exsudat 1°ph	Exsudat 2°ph	Carragénine	
Naphtazoline	1,5mg/kg	Sympathomimétique	Vaso-constricteur	++	++	++					
Nicotinate de mono éthanol amine	24mg/kg	Excito-ganglion.	Vaso-dilatateur	+	++	0		++	+++	+++	Synergie
Vasculat	1mg/kg	apparenté aux sympathomimetiques	Vaso-dilatateur	±	0	0		++	++	++	
Metaraminol	0,1mg/kg		Vaso-constricteur	0	0	+		++	++	+++	Synergie
Ergotamine	0,5mg/kg	Sympatholytique	Vaso-constricteur	±	0	++		++	+++	+++	Synergie

CONCLUSION

L'inflammation, phénomène bénéfique par lequel l'organisme s'oppose à des agressions traumatisantes, dépasse bien souvent son but, créant par elle-même une maladie des tissus qui persiste même lorsque l'élément agresseur a disparu.

Pour enrayer ce phénomène, on est amené à rechercher des médicaments les plus efficaces possible et ayant le moins d'effets toxiques secondaires. Cette recherche pharmacologique nécessite l'utilisation de tests permettant de déceler l'activité inflammatoire réelle de médicaments et de rejeter les substances possèdant une réaction pseudo-anti-inflammatoire.

Les tests utilisés diffèrent selon le lieu de l'organisme où est créé le foyer inflammatoire, l'élément agresseur utilisé et la méthode d'évaluation de l'un des phénomènes découlant du processus inflammatoire.

Les tests consistant en la mesure du développement de l'oedème, lorsque celui-ci se développe dans la patte postérieure du rat, permettent une bonne étude de l'importance de la réaction inflammatoire. Les mesures d'augmentation de volume de la patte effectuées à l'aide d'un appareil de manipulation facile, tel que le pléthysmomètre de Giono et Chevillard, peuvent être faites en séries avec rapidité et avec précision relative mais suffisante, à condition d'opérer à une température constante et avec des animaux d'âge judicieusement choisi par rapport à la substance inflammatoire utilisée.

Pour provoquer le développement des réactions inflammatoires aiguës dans les tissus de la patte du rat, trois substances ont été retenues à cause de leur action très différente: de l'exsudat inflammatoire

.../...

recueilli dans des poches granulomateuses formées au contact d'adjuvant de Freund, de la carragénine en solution dans de l'eau formolée et, occasionnellement, du dextran, les deux dernières substances étant utilisées couramment en pharmacodynamie pour étudier l'effet anti-oedémateux de médicaments.

L'oedème provoqué par l'injection d'exsudat, ponctionné dans des poches granulomateuses formées au contact d'adjuvant de Freund, présente un développement qui ne ressemble ni à celui provoqué par l'injection de médiateurs chimiques (histamine, sérotine (597), ni à celui provoqué par l'injection de substances déclenchant des réactions anaphylactoïdes (dextran, ovalbumine (597) ou même ni à l'oedème apparaissant après injection d'un liquide biologique tel que du sérum de rat. Cet oedème est également très différent de celui obtenu après injection de carragénine, d'adjuvant de Freund ou de kaolin (147) dans les tissus de la patte.

En effet, s'installant très rapidement après l'injection de l'exsudat, l'inflammation présente deux phases distintes qui peuvent réagir différemment selon la substance médicamenteuse administrée préventivement par voie générale.

Alors qu'un anti-inflammatoire tel que la phénylbutazone, dont l'action anti-oedémateuse est importante sur l'oedème à la carragénine, inhibe avec la même puissance les deux phases de l'oedème à l'exsudat, que l'animal n'ait pas subi l'ablation des surrénales ou qu'il ait été surrénalectomisé, un anti-hismaminique comme la prométhazine, dont l'action anti-oedémateuse est importante sur l'oedème au dextran, agit uniquement sur la 1ère phase de cet oedème. Des diurétiques, certains sympatholytiques α à propriété vaso-constrictrices, des sympathomimétiques α agissent aussi sur cette 1ère phase de l'oedème à la carragénine et au dextran.

D'autres substances inhibent davantage ou uniquement

la 2ème phase de l'oedème à l'exsudat: des anti-mitotiques, des sympatholytiques α à propriétés vaso-dilatatrices,
des sympatholytiques β et des sympathomimétiques α et β.

Les inhibitions ou les exagérations différentes des oedèmes au dextran et à la carragénine ainsi que celles des deux phases de l'oedème à l'exsudat, par les drogues aux propriétés diverses qui ont été essayées, font apparaître la mise en jeu de mécanismes différents pour chacune des réactions inflammatoires et même pour chacune des phases de l'oedème à exsudat.

L'injection de dextran dans les tissus de la patte du rat est phlogogène, essentiellement par la libération de médiateurs de l'inflammation et principalement d'histamine et de sérotonine, puisque l'administration de médicaments s'opposant à l'action de ces substances inhibe l'apparition de l'oedème de même que le traitement préalable de l'animal par des dépléteurs d'histamine et de sérotonine (246) (588) (597).

L'injection de carragénine provoque un oedème dont l'installation est accompagnée d'un phénomène de vaso-dilatation intense. Des médicaments antagonistes des médiateurs de l'inflammation n'inhibent pas cet oedème (prométhazine utilisée comme anti-histaminique et cyproheptadine comme anti-sérotoninique,(597). De même des vaso-dilatateurs tels que la yohimbine, la phentolamine, qui sont reconnues pour diminuer notablement l'oedème de la patte à la sérotonine et au formol (407), n'ont pas eu d'action

..../....

sur cet oedème, alors que des vaso-constricteurs tels que l'ergotamine, la noradrénaline, la naphtazoline ont diminué de façon puissante cette réaction inflammatoire. Il faut ajouter à ces médicaments à action anti-oedémateuse les diurétiques, les anti-mitotiques dont nous avons établi l'action anti-exsudative et également la phénylbutazone, très efficace sur les oedèmes inflammatoires en général. Il paraît donc, d'après l'action de ces divers médicaments, que l'injection de carragénine dans les tissus ne provoque qu'une faible libération d'histamine et de sérotonine et que le développement de l'oedème est dû à la mise en jeu d'autres mécanismes.

L'injection d'exsudat, produisant une réaction inflammatoire plus complexe, nous apporte des renseignements précieux.

- La première phase de cette réaction est sensible à la prométhazine, à l'ergotamine, vaso-constricteur et antagoniste de la sérotonine, à la nor-adrénaline, vaso-constricteur et inhibiteur de l'oedème anaphylactoïde (242), aux diurétiques. Cette première réaction des tissus à l'exsudat présente donc de nombreuses ressemblances avec l'oedème au dextran, et les médiateurs de l'inflammation, parmi lesquels l'histamine semble jouer un rôle important, paraissent être à la base de son développement.

- La deuxième phase de cette réaction est apartiellement inhibée par des substances à propriétés pharmacologiques différentes mais dont un certain nombre a en commun la faculté d'antagoniser la sérotonine: la yohimbine, sympatholytique à propriétés vaso-

../...

dilatatrices 407), l'ergotamine sympatholytique à propriétés vaso-constrictrices (69) (82), l'isoprotérénol sympathomimétique (236). Il faut ajouter à ces médicaments les anti-mitotiques qui inhibent uniquement la deuxième phase de l'oedème à l'exsudat. Cette deuxième phase, qui se développe après un temps de latence, paraît être provoquée par la réaction des tissus à l'action de l'exsudat et l'apparition, entre autres substances médiatrices, de sérotonine.

Il apparaît que, parmi les tests utilisés, le test à l'exsudat semble présenter un intérêt certain pour sélectionner les produits anti-inflammatoires, puisque présentant deux phases correspondant à des mécanismes oedémateux différents. Il faut souligner qu'un anti-inflammatoire comme la phénylbutazone inhibe les deux phases de la réaction phlogogène avec la même puissance, alors que tous les autres médicaments à propriétés pharmacologiques diverses, que nous avons étudiés, diminuent sélectivement l'une ou l'autre des deux phases.

L'emploi d'autres substances phlogogènes, parallèlement à l'exsudat, permet d'éclairer l'action anti-oedèmateuse de ces médicaments et de déceler ainsi l'anti-inflammatoire.

- BIBLIOGRAPHIE -

1 ABE (K). WATANABE (N). KUMAGAI (N). MOURI (T). SEKI (T). YOSHINAGA (K). Circulating plasma kinin in patients with bronchial asthma. EXPERIENTA 1967 23 8 627-626

2 ABEL (R.G.). SCHENCK (H.P.) Microscopie observations on the behavior of living blood vessels of the rabbit during the réactions of anaphylaxis J.IMMUNOL 1938 34 195-213

3 ADAMS (S.S.) A possible basis for the anti-inflammatory activity of salicylates and other non-hormonal antirheumatic drugs. NATURE 1958 181 773-774

4 ADJARIAN (R.L.) Pheniothiazine derivatives and local inflammation. ARCH. INT. PHARMACODYN. 1963 141 3-4 443-456

5 ALTSCHULER (C.H.) BARETA (J) On fibroblast metabolism in connective tissue disease. METH.ARCHIEVM. EXP.PATH 1966 I 218-244

6 ANTOGNETTI (L). PENDE (G). FERRINI (O) Premese fisiopatologiche allo studio delle alterazioni osteo cartilaginee in corso di malattie reumatiche. ATTI DEL XIII CONGRESSO DELLA SOC. ITALIA. REUMATOLO. 1960 Supplemento 1° A "Reumatismo" I - II8

7 ARAI (M) Catalase activity of synovial fliud in joint diseases. TOLOKU J. EXP.MED 1967 91 35-40

8 ARMSTRONG (J.) BOCKING (D) DERRICK (J.B) Evidence of abnormalities in the general metabolism of amino acids in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. PROC. OF THIRD CANAD. CONF. ON RES. DISEASES - TORONTO- February 25-27 1965 79-96

9 ARONSON (B) The homoimmune uveitises in the guinea-pig SYMP. AUTO-IMMUN. EXPER. CLIN. ASPECTS - ANNALS N.Y ACAD. S.C.I. 1965 124 365-376

10 ARREDONDO (M.I). KAMPSCHMIDT (R.F.) Effect of endotoxins phagocytic activity of the Reticuloendothelial system of Rat. SOC.EXP.BIOL.MED. 1963 PROCEED. SOC.EXP.BIOL.MED. 1963 112 78-81

.../...

11 ARRIGONI-MARTELLI (E). CONTI (I) Ricerche su un nuovo di inflammazione sperimentale: l'edema subplantare da Carragenina
FARMACO ED.PRAT. 1964 19 134-144

12 ARRIGONI-MARTELLI (E). CONTI (I) Anti-inflammatory potency of 2 (β chloroethyl) 2-3-dihydro-4-oxo-6 amino (benz-1 3-oxazine) Hcl (A 350), phénylbutazone and acetylsalicylique acid in Carragenin induced edema.
MED.EXP. 1964 10 164-168

13 ASBOE-HANSEN (G) On the structure and functions of the mast-cell
CONNECTIVE TISSUE-BLACKWELL - SCIENTIFIC PUBLICATIONS OXFORD 1957 12-26

14 ASBOE-HANSEN (G) Regeneration and tissue repair
COLL. INTERN. du C.N.R.S. GIFs/YVETTE 11-12 MAI 1964

15 ASBOE-HANSEN (G) The mast-cell (Man)
MOD. TRENDS DERMATOL. 1966 3 143-166

16 AUBERTIN (M.E.) Où en sommes nous en matière de diabète ?
J. MED. BORDEAUX 1962 10 1267-1297

17 AUDRAN (R) Titrages et physiopathologie du C'
TRANSFUSION 1959 2 1 29-46

18 AUQUIER (L) Syndrome articulaire - PASTEUR-VALERY-RADOT. R.WOLFROMM J.CHARPIN . B.N.HALPERN - MALADIES ALLERGIQUES ED.MED.FLAMMARION 599-608

19 BABIN (J.P.) Catalase, indice iode, peroxyde du sang des cancereux
THESE MED.BORDEAUX 1962

20 BAILEY (E) GREAVES (MS) MURPHY (D) WEST (H.F.) Corticosteroid metabolism and rheumatoid arthritis
ANN.RHEUM.DIS 1966 25 6 516-524

21 BAILEY (G) STRUB (R.L.) KLEIN (R.C.) SALVAGGIO (J) Dextran unduced anaphylaxis
AMER.MED.ASS.J. 1967 200 10 889-891

.../...

22 BAISSET (J). COTONAT (M). MONTASTRUC (P) Effet diurétique de la métopyrone chez le chien en surcharge hydrique
THERAPIE 1967 22 3 511-520

23 BARDENHEIR (J.A) MORGAN (H) STAMP (M.G) Treatment and sequelae of experimentally produced septic arthritis.
SURG.GYNECOL.OBSTR.INT.ABSTR.SURG 1966 122 2 249-254

24 BARNHARDT (M). RIDLE (J.M.). BLUHM (G.B.) Immunocytology in arthritic joint
ANN. RHEUM.DIS 1967 26 4 281-296

25 BAVETTA (L.A.) BEKHOR (I) SHAH (R) O'DAY (P) MINNI (M.E.) Metabolic and anti-inflammatory properties of 6 methyl prednisolone alone and in combination with anabolic hormones
ENDOCRINOLOGY 1962 71 221-226

26 BAVIN (E.M.) DRAIN (D.J) SEYMOUR (D.E) WATERHOUSE (P.D) Anti-inflammatory coumpounds. Part I. The activity of a series of new coumpounds compared with phenylbutazone and cortisone
J.AJ.PH. AND. PH. 1955 7 12 1022-1031

27 BAZIN (S) DELAUNAY (A) Sur l'action anti-inflammatoire démontrée expérimentalement, d'un nouveau dérivé de la butazolidine
REV. FRANC. ETUDES CLIN. BIOL. 1962 7 294-295

28 BECTEL (W.D) On mucopolysaccharide metabolism of rat passes during an experimentally induced inflammation
ARCH.INT-PHARMACODYN. THERAP. 1967 169 1 93-107

29 BENDA (R) Généralités sur l'histamino-protection et les sérums protecteurs
SEM. HOP. PARIS 1963 54-55 1884-1887

30 BENDITT (E.P.) ARASE (M) An enzyme in mast-cells with properties like chymotrypsin
J. EXP.MED. 1959 10 451-455

31 BENITZ (K.F) HALL (L.M.) The carrageenin-induced abscess as a new test for anti-inflammatory activity of steroïds and non-steroïds
ARCH.INTER.PHARMACODYN 1963 144 185-195

.../...

32 BENZI (G) FRIGO (G.M.) Valutazione del l'attivita' anti-infiammatoria di alcuni farmaci mediante. I Tests dell'edema della zampa del granuloma da Cotton pellet nel ratto
FARM. EDIZIONE PRAT. 1964 19 6 280-294

33 BERGEL (F) PARKES (M.W.) WRIGLEY (F) Experimental arthritis: a method of measuring limb volume in rats
ARCH. INT. PHARMACODYN. 1951 87 3 339-350

34 BERTHAM (W) POLLEY (H) SCOCUMB (C) WEAVER (W) physical examination of the joints 1965 LONDRES L.W. SAUNDELS EDIT.

35 BHATT (K.G.S.) SANYAL (R.K.) Association of histamine and 5-hydroxy-tryptamine with the inflammatory process
J.PHARM.PARMACOL. 1963 15 78-82

36 BHATT (K.G.S.) JALOTA (R) SANYAL (R.K.) Action of various drugs on the tissue histamine and 5 H.T. contents of common laboratory animals
IND.JOUR.MED. 1964 52 52-62

37 BIANCHINE (J) NORMAN (E) The effect of 5-Hydroxytryptamine on the cotton pellet local inflammatory response in the rat
JOUR. EXP. MED. 1967 125 501-510

38 BICKARDT (R) HEITE (H.J.) Vergleichende Untersuchungen über die Exsudations-hemmende Wirkung von Calcium und Strontrium am EiweiBödem der Rattenpfote
ARCH. EXPER. PATH. U PHARMAKOL 1954-221 393-398

39 BIOZZI (G) BENACERRAF (B) HALPERN (B.N) Quantative study of the granulopectic activity of the reticulo-endothelial system. II
ARCH. INT. PHARMACODYN 1953 34 441-457

40 BLALOCK A. Experimental shock
ARCH. SURG. 1930 30 959-996

41 BLANPIN (O), LAURRE (M) GARCET (S) Activité anti-inflammatoire et salicylémie après injection d'acide acétyl-salicylique ordinaire ou siliconée
THERAPIE 1963 18 6 1405-1409

.../...

42 BLANQUET (P) ARNAUD (J) A propos de la mesure et de l'enregistrement du potentiel d'oxydo-réduction du sang veineux chez les sujets normaux et cancéreux.
BULL. ASS. FRANC. ETUDE CANCER 1955 42 4 504 - 515

43 BLOCH-MICHEL (H) KYRIACO (C) JUVIN (E) LANG. Utilisation de l'indométhacine dans les manifestations arthrosiques et les algies articulaires
THERAPIE 1967 22 55-59

44 BOFFA (G.A.) FINE (J.M.) Les constituants protéiques du sérum de rat - I. Electrophorèse bidimensionnelle en gel d'amidon.
REV. FRANC. ETUDES CLIN. ET BIOL. 1962 7 813-821

45 BOFFA (G.A.) FINE (J.M.) Les constituants protéiques du sérum de rat. II Analyse immuno électrophorétique
REV.FRANC.ETUDES CLIN. ET BIOL. 1962 7 822-828

46 BOFFA (G.A.) JACQUOT-ARMAND (Y) FINE (J.M) Constantes de sédimentation, caractères électrophorétiques et immunologiques de deux protéines isolées du sérum de rat. L'albumine et l'α_1 macroglobuline
BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA 1964 86 511-518

47 BOGDEN (A.E) GLENN (M.E) KOSLOWSKE (T) RIGIERO (C.S) α 2-GP response in adjuvant-induced polyarthritis: an immunoassay for anti-inflammatory activity
LIFE SCIENCES 1967 6 965-973

48 BOISSIER (J.R.) Quelques aspects de la Pharmacologie des médicaments anti-inflammatoires
ACTUA.PHYSIOL.PATHOL. 1966 I 7 21

49 BOISSIER (J.R.) FICHELLE-PAGNY (J) HORAKOVA (Z) Dérivés phénylamine-nicotinique anti-inflammatoires
THERAPIE 1967 22 157-168

50 BOISSIER (J.R.) DUMONT (C) FOREST (J) Rapport entre structure chimique et activité pharmacologique de quelques nouveaux inhibiteurs de la monoamine-oxydase
THERAPIE 1967 22 367-373

.../...

51 BOISSIER (J.R) GENTAZ (R) FICHELLE (J) PIARROUX (M.C) Etude radiologique et histologique des polyarthrites du rat provoquées par l'adjuvant de Freund. Action des quelques anti-inflammatoires
THERAPIE 1967 22 1257

52 BOLE (G) LARRY (E.H) The effect of 6-mercaptopurine on the inflammatory response stimulated by subcutaneous implantation of polyvinyl sponge
ARTHRITIS RHEUM. 1967 10 4 377-387

53 BONTA (I.L) DEVOS (C.J) Significance of the kininsystem in rat paw oedemas and drug effects on it
EUR. J. PHARMACOL. 1967 1 3 222-225

54 BOQUET (I) DWORETZKY (M) ESSEX (H.E) Physiologic responses of certain animals and isolated preparations to mixtures of snake venom and egg yolk
AM. J. PHYSIOL. 1950 161 561-572

55 BORIS (A) STEVENSON (R.H) The assay of anti-inflammatory steroids by carrageenin-induced exudate measurement
ARCH.INT. PHARMACODYN 1964 150 3-4 456-461

56 BORMAN (A) Triamcinolone. A new anti-inflammatory steroid
ARZNEISSUTEL FORSCHUNG 1958 8:7 400-402

57 BOUNAMEAUX (Y) VAN CAUWENBERGE (H) LECOMTE (J) Influence de la phénylbutazone et du salicylate de soude sur le purpura provoqué par l'huile de croton
C.R. SOC.BIOL. 1957 181-196

58 BOURDE (C) Nouveaux résultats obtenus avec la thérapeutique anti-inflammatoire et urico-éliminatrice dans certaines angeiopathies périphériques. Essais cliniques de la kétophénylbutazone
THERAPIE 1966 22 4 1053-1061

59 BOURNE (G.H) Some histological aspects of formalin "Arthritis" in rats
BRIT.J.EXP.PATHOL. 1951 32 377

60 BOURRINET (M) Contribution à l'étude des effets antalgiques et myorésolutifs du 74-82 C en utilisation percutanée
THESE DOCT. MED. TOULOUSE 1964

.../...

61 BOUVIER (J.B.) HUET de BAROCHEZ (Y.) THENOT (A.) CONIL - LACOSTE (F.) Action thérapeutique dans les affections broncho-pulmonaires d'un complexe enzymatique (Chymotrypsine-trypsine) administré par la voie buccale.
THERAPIE 1962 17 981 - 987

62 BRANCENI (D.) AZADIAN - BOULANGER (G.) JEQUIER (R.) L'inflammation expérimentale par analogue de l'héparine Un test d'activité anti inflammatoire.
ARCHIVES INT. PHARMACODYM. THERAP. 1964 152 14-24

63 BRIOT (M) HALPERN (B.N.) Symptomatologie et pathogénie du syndrôme oedémateux produit par le dextran chez le rat.
C.R. SOC. BIOL. 1952 146 15-20

64 BROWN (H.H.) MACKEY (H.K) RIGGILO (D.A.) Anovel assay in vitro for anti-inflammatory agents based on stalization of erythrocytes.
PROC.SOC.EXP.BIOL. MED 1967 125 3 837 843

65 BROWNLEE (G) Effect of desoxycortone and ascorbic acid on formaldehyde induced arthritis in normal adrenalectomised rats
LANCET 1950 157-159

66 BURNS (R.P.) BEIGHLE (R) Effects of triethylene thiophosphoramide on the carrageenin edema of the guinea pig cornea
INVESTIGATIVE OPHTALMOLOGY 1962 I 666-671

67 BURROWS (F.G.) Pulmonary nodules in rheumatoid diseases. A report of two cases
BRIT. J. RADIOL. 1967 40 156-261

68 BUSCARINI (L) NICOLINI (E) Studio del quadro sieroproteico e sieroglicoproteico in animali immunizzati e contemporaneamente trattati con cortisone o con 6 amino-nicotamide
ARCHIVIO SCIENZE MEDICHE 1961 112 4 229-240

69 CAHEN (R) NADAUD (J) SAUTAI (M) CLEMENT (J.F.) Effet modificateur de certaines anesthésiques généraux sur l'action inflammatoire de substances histaminiques
J. PHYSIOL. 1962 54 306-309

70 CAMPBELL (W.R.) HANNA (M.I) The albumin globulins and fibrinogen of serum and plasma
J. BIOL. CHEM. 1937 119 15-33

.../...

71 CAMUS (J.P.) FOUROT J) Antimimotiques et rhumatismes inflammatoires
CAHIERS DU COLLEGE MED. 1966 7 631-636

72 CANADIAN RHEUMATISM ASSOCIATION AND THE CANADIAN ARTHRITIS AND RHEUMATISM SOCIETY
Studies of rheumatoid disease. Proceeding of the 3 rd canadian conference on research in the rheumatic disease 1965 UNIVERS. TORONTo Press Toronto Ont Can 1966-322p

73 CANDLESS Mc (L.E.) Sensitization reaction to carrageenan in the guinea pig Proceed. SOC. EXPER. BIOL. MED. 1967 124 1239-1242

74 CARMINATI (G.M.) Azioni farmacologiche interferenti nello sviluppo di reazioni infiammatorie sperimentali
ARCH. INT. PHARMACODYN 1965 158 2 339 353

75 CASTAIGNE (A) Un facteur de diffusion différent des hyaluronidases
ANESTHESIE ANALGESIE REANIMATION 1959 16 567-586

76 CASTAIGNE (A) BROUSSY (J.P.) ANSELEM (A) LUU SI NANG Communication à la Société de pharmacie de TOULOUSE - Séance du 19 Mars 1964 sur une méthode de dosage de l'activité catalasique du sang total

77 CASTOR (W.C.) FRIES (F.F.) Composition and function of human synovial connective tissue cells measured in vitro
J. LABOR. CLIN. MED 1966 57 3 394-407

78 CASTOR (W.C.) PRINCE (R.K.) HAZELTON (M.J.) Hyaluronic acid in human synovial effusions. A sensitive indicator of altered connective tissue cell function during inflammation
ARTHRITIS AND RHEUM. 1966 9 6 783-793

79 CATES (N) BROER (H.H.) SANKAR SIVA (D.U.) Effects of lysergic acid diethylamide (L.S.D.) and of chlorpromazine (C.P.Z.) on histamine levels FEDERATION PROCEED. 1962 21 344-347

80 CAUWENBERGE Van (H) LECOMTE (J) Action anti-inflammatoire comparée de l'A.C.T.H. de la cortisone et du salicylate de soude.
EXPERIENTIA 1952 8 12 469-471

81 CAUWENBERGE Van (H) LECOMTE (J) COBLET (J) VILIERS (M) Oedème au blanc d'oeuf chez le rat et hormones hypophyso-surrénaliennes
ACTA ALLERGOLOGICA 1953 7 295-303

.../...

82 CERLETTI (A) DOEPFNER (W) Comparative study on the serotonin antagonism of hydrazides of lysergic acid and of ergot alkaloids
J.PHARMACOL. 1958 122 124-136

83 CERLETTI (A) FANCHAMPS (A) NEFF (K) PROBST (J.Y.) Serotonine et affections du collagene. Emploi thérapeutique des anti-sérotonines.
EXP. SCIENTIF. 1964 (Journ. Franco-Italo-Suisse de Rhumatologie. LAUSANNE - 30 Sept 64 - 4 Octobre 64)

84 CESSION-FOSSION (A) Activités pharmacodynamiques comparés de la Guanéthidine de la Béthamidine et du Brétylium
ARCH. INT. PHARMACODYN. 1965 46 I 45-58

85 CESSION-FOSSION (A) LECOMTE (J) Sur les activités vasomotrices de doses faibles de 5-Hydroxytryptamine chez le rat
REV. BELGE PATH. 1965 31 285-295

86 CHATAIN (C) Contribution à l'étude de la rotation optique des protéines sériques
THESE PHARMACIE 1961 - ALGER

87 CHORMEIS (K.B.) CONSTANTSAS (N.S.) AGATHOPOULOS (A.S.) MATSANIOTIS (N) DANELATOSATHANASSIDIS (C) Metabolism of aromatic amino-acids in collagen disease: urinary excretion of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid and the interference of 3-methoxy-4-hydroxyphenyl-pyruvate
CLIN. CHIM. ACTA 1967 17 I 125-130

88 CHRYSSANTOU (C) ANTOPOL (W) Effect of trypsin inhibitors on Schwartzman phenomenon
Proceed.of SOC.EXPERIM. BIOL. MED. 1961 108 587-591

arthritis.
89 CHRISTIAN (C.L.) Rheumathoïd/Etiologic considerations
ARTHRITIS AND RHEUMATISM 1964 7 455-466

90 CHUKICHEV (E.M.) Kombinirovannoe vliyanic penitsillina levomitsetina i nekotorykh vodnorastvorimykh vitaminov na aseptícheskoe vospalenie i fagotsitoz
ANTIBIOTIKI 1966 11 5 442-446

.../...

91 CHUKICHEV (E.M.) Vliyanic orotola natriya na razvitie asepticheskogo vospaleniya i fagotsitoz
FARMAKOL TOKSIKOL 1967 30 2 214-218

92 CIOCCI (A) CERVINI (C) Permeabilita'sinoviale e cortisonici
Dal Bolletino della societa'italiana di biologia sperimentale 1959 35 13 768-771

93 CLEASSON (S) WETTERMARK (G) Action of ultra-violet light on skin effect of the histamine liberator 48/80 and methotrimeprazine
NATURE 1953 183 1451-1452

94 COBURN (A.F) MOORE (L.V.) Nutrition as a conditioning factor in the rheumatic state
J. DIS. CHILD 1943 65 744-746

95 COBURN (A.F.) HANINGER (J) The serum diphenylamine (D.P.A) reaction in experimental arthritis
J.EXP.MED. 1954 99 1-19

96 COBURN (A.F) GRAHAM (C) HANINGER (J) The effect of egg yolk in diets on anaphylactic arthritis in guinea pig
J.EXP MED 1954 100 425-435

97 COHEN (Y) BOISMARE (F) Propriétés anti-inflammatoires de quelques dérivés de la diamidine sur l'oedème de la patte de rat
Cptes rend.Séan. ACAD.SCIENCES 1961 253 2161-2163

98 COHEN (Y) GOST (P) Influence de la température ambiante sur l'inflammation de la patte du rat et sur l'effet anti-inflammatoire de la phénylbutazone
Cptes.rend.séan. ACAD. SCIENCES 1961 253 2421 2423

99 COHEN (Y) BOISMARE (F) Action de la pentamidine sur l'oedème au dextran de la patte de rat surrénaloprive
TEHRAPIE 1967 22 829-836

.../...

100 COHEN (Y) BOISMARE (F) Rôles de l'histamine et de la sérotonine dans le développement de l'oedème expérimental chez le rat
THERAPIE 1967 22 837-842

101 CONNEY (A.H.) SCHNEIDMAN Enhanced androgen hydroxylase activity in liver microsomes of rats and dogs treated with phénylbutazone.
J.PHARMACOL.EXPER.THERAP. 1964 146 2 225-235

102 COOK (D.L.) EICH (S) CAMMARATA (P.S.) Comparative pharmacology and chemistry of synthetic sulfated polysaccharides
ARCH.INT.PHARMACODYN 1963 144 12 1-19

103 COOPER (C.J.) FEWINGS (J.D.) HODGE (R.L.) WHELAN (R.F.) Effects of bretylium and guanethidine on human hand and on forearm vessels and on their sensitivity to nor-adrenaline
BRIT.J.PHARMACOL. 1963 21 165-173

104 COOPERATING CLINICS COMMITTEE OF THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION A three month trial of indomethacin in rheumatoïd arthritis with special reference to analysis and inference
CLIN.PHARMACOL.THERAP. 1967 8 1 11-37

105 COPPI(G) BONARDI (G) Effect of two non-steroidal anti-inflammatory agents on hexosamine and sialic acid contents of inflamed tissue
J. PHARM.PHARMACOL. 1968 20 4 313-314

106 CORNELIUS (C.E.) KANEKO (J.J) Clinical biochemistry of domestic animals
ACADEMIC PRESS.NEW YORK LONDON 1963 107-201

107 COSTE (F) DELBARRE (F) BASSET-LACRONIQUE (F) Test pour apprécier l'action anti-inflammatoire des médicaments
SEM. HP. PARIS 1955 31 2708-2713

108 COSTE (F) CAYLA (J) JONCHERE (Y) La place de l'ACTH dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde
SEMP.THERAP. 1960 36 5 404-416

.../...

109 COULON (R) CHARLIER (R) VANDERMUSEN (L) Action de la cystéinamine sur une arthrite expérimentale
ARCH. INTERN.PHARMACOL 1954 99 474-480

110 COULSON (E.J) STEVENS (H) Some observations on the immunochemistry of dextran IMMUNOL. 1961 86 3 241-251

111 COUNCIL DRUGS An alkylating agent for multiple myeloma melphalan (Alkeran)
JAMA 1965 191 7 547-549

112 COUTU (L.L.) GAREAU (R.J.) DUCOMMUN (S) Etude morphologique de l'arthrite expérimentale chez le rat traité par la cortisone ou par la désoxycortisostérone
REV. CANA. BIOL. 1953 12 1 40-67

113 COURVOISIER (S) DUCROT (R) Action de la chlorpromazine (4560 R.P.) sur le syndrôme oedémateux provoqué par le dextran chez le rat
ARCH.INT.PHARMACODYN. 1955 2 1-2 33-54

114 COYNE (W.E) CUSIC (W.J°) Anti-inflammatory dialkylaminoalkylureas
JOURN.MEDICINAL CHEMISTRY 1967 10 541-546

115 CRAPS (L) INDERBITZIN (T) L'exosérose cutanée anaphylactoïde et anaphylactique chez le rat
INT.ARCH.ALLERGY 1961 18 1-4 268-285

116 CRAWFORD (M.A) Endomycardial fibrosis and carcinoidosis, a common denominator
AM.HEART J. 1963 66 273-279

117 CRESCENZI (E) MARAZZI-UBERTI (E) COPPI (G) Azione antiflogistica ed antimicrobica di tredici acidi acrilici
ARCH. ITALIA. SCIENZE FARMACOLO. 1964 14 3 3 7

118 CUTHBERTSON (D.P.) The disturbance of protein metabolism following physical injury
Blackwell-scient.public OXFORD - MASSON & CIE edit. 120 Bd St-Germain PARIS VI 1960 193-216

..../...

119 CYGIELMAN (S) ROBSON (J.M.) The effect of irritant substances on the deposition of granulation tissue in the cotton pellet test
J. PHARM.PHARMACOL. 1963 15 794-797

120 DAVIES (G.E.) LOWE (J.S.) Permeability factor released from guinea pig serum by antigen antibody precipitates
BRIST.JOURN.EXPER.PATHOLO 1960 41 4 335-344

121 DAVIES (G.E.) LOWE (J.S.) The effects of ginea pig gamma globulins on capillary permeability and serum complement
IMMUNOLOGY 1961 4 289-300

122 DAVIES (G.E.) Anaphylactic reactions - Progress in medicinal chemistry
EDIT.G.P. ELLIS and G.B. WEST - BUTTERWORTHS 88 KINGS WAY LONDON W.C.2 1962 176-198

123 DAVIES (G.E.) LOWE (J.S.) Further studies on a permeability factor released from guinea pig serum by antigen-antibody precipitates. Relation ship to serum complement
INT.ARCH.ALLERGY 1962 20 235-250

124 DAWE (D.L.) SEGRE (D) MYERS (W.L.) Passive transfert of the action of Freund's adjuvant by serum of rabbits injected with the adjuvant
SCIENCE 1965 148 1345-1347

125 DELAUNAY (A) BAZIN (S) Combinaison in vitro collagène-mucopolysaccharide et modifications apportées à ces combinaisons par des sels et des polyosides bactériens
Connective tissue - BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS OXFORD 1957 105-119

126 DELAUNAY (A) BAZIN (S) Protéines insolubles de la trame conjonctive autre que le collagène et processus sclé-reux
COLLO.INTERN. C.N.R.S. Gif/s Yvette 11-12 Mai 1964

127 DELAUNAY (A) Biochimie de l'inflammation
ACTUAL.PHYSIOL.PATHOL. 1966 I 159-194

.../...

128 DELBARRE (F.A.) KAHAN (A) BROUILHET (H) AMOR (B) Etudes analytiques et critiques des méthodes utilisées pour tester les médicaments anti-inflammatoires I - Test chez chez l'animal
IVème CONGRES INTERN. RHUM. AIX LES BAINS 1964 35-61

129 DELBARRE (F) RICHET (F) de GERY (A) AIGNAN (M) Etude analytique et critique des méthodes utilisées pour tester les médicaments anti-rhumatismaux (antalgiques - anti inflammatoires)
IVème CONGRES INTERN. RHUM AIX LES BAINS 1964 61-70

130 DELBARRE (F) BROUILLET (H) KAHAN (A) AMOR (B) Arthrites et polyarthrites expérimentales
ACTUAL. PHYSIOL. PATHOL. 1966 I 97-122

131 DESPLACES (A) BOUCLET (D) Etude de la croissance pondérale du rat mâle Wistar, souche Commentry
ANNALES PHARM.FRANC. 1964 22 6-7 429-438

132 DIAMANT (B) The effects of coumpound 48/80 and distilled water on the adenosine tri-phosphate content of isolated mast-cells
ACTA PHYSIOL. SCAND 1967 71 4 283 -290

133 DIETRICH (F.M.) The immune response of C 57 B 116 mice to protein antigens incorporated into Freund's incomplete adjuvant
PATHOL.MICROBIOL. 1964 27 6 1025-1034

134 DIEUDONNE (J.M.) VEILLEUX (R) SELYE (H) La calciphylaxie
PRESSE MEDICALE 1962 70 22 1068-1070

135 DIKSTEIN (S) GROTTO (M) ZOR (U) TAMARI (M) SULMAN (F.G) The stimulatory effect of paracetamol and its derivatives on growth and the rat tibia test.
J. ENDOCRIN. 1966 36 257-262

136 DI PASQUALE (G) GIRERD (R.J.) Anti inflammatory properties of lyophilized inflammatory exudates
AM.J. PHYSIOL. 1961 201 1155-1158

.../...

137 - DI PASQUALE (G) GIRERD (R) BEACH (V.L.) STEINETZ (B.G.)
Antiphlogistic action of granuloma pouch exudates in intact or adrenalectomized rats
AM.J. PHYSIOL. 1963 205 1080-1082

138 DOEPFNER (W) CERLETTI (A) Comparison of lysergic acid derivatives and anti-histamines as inhibitors of edema provoked in the rat's paw by serotonin
INT. ARCH. ALLERGY 1958 12 2 89-97

139 DOMENJOZ (R) Sur le mécanisme d'action des substances anti-inflammatoires
ACTUAL. PHARMACOL.1954 6 73-94

140 DOMENJOZ (R) The pharmacology of phenylbutazone analogues
ANN. N.Y. ACAD.SCI. 1960 86 I 263 293

141 DONE (A.K.) The nature of the antirheumatic action of salicylates
CLIN. PHARMACOL. THERAP. 1960 I 141-148

142 DOROFEEV (V.M.) POLUSHKIN(B.V.) Ro'serotonina v ugnetenii 5-Oksitriptofanom, iproniazidom, indopanom i rezerpinom termicheskojo oteka ukrys
FARMACOL. TOKSIKOL.1967 30 I 65-68

143 DOUGHERTY (T.F.) WHITE (A) influence of hormones on lymphoid tissue structure and function. The role of the pituitary adrenotrophic hormone in the regulation of the lymphocytes and other cellular elements of the blood
ENDOCRINOLOGY 1944 35 1 14

144 DOUGHERTY (T.F.) SCHNEEBELI (G.L.) The use of steroids as anti-inflammatory agents
ANNALS N.Y. ACAD. SCIENCES 1955 61 328-346

.../...

145 DUCHENE-MARULLAZ (P) SCHAFF (G) LAUTIER (F) LAVARENNE (J)
Effet dromotrope négatif du propranolol
THERAPIE 1967 22 1079-1083

146 DUCHENE-MARULLAZ (P) SCHAFF (G) DELORT (P) BILLAUD (J)
Influence de la yohimbine, de la phentolamine, du DCI, du pronethalol et du propranolol sur la fréquence cardiaque du chien.
THERAPIE 1967 22 1377-1390

147 DUCOMMUN (P) Prévention de l'arthrite expérimentale par des associations médicamenteuses
PRAXIS 1952 30 641-645

148 DUCOMMUN (P) Action de l'ACTH et de la cortisone sur le métabolisme intime et les échanges du tissu conjonctif
IVème CONGRES INTERN.THERAP. 1954 ROMA 23-25 Sept.

149 DUCOMMUN (S) BAQUICHE (M) DUCOMMUN (P) Influence des électrolytes sur la perméabilité vasculaire du tissu conjonctif normal et enflammé
REV.FRANC. ET.CLIN.BIOL. 1962 7 173-176

150 DUHAMEL (B) PAGES (R) Les propriétés anti-inflammatoires des enzymes protéolytiques du pancréas. Application en chirurgie infantile
Sem.des Hopit. 1962 38 3161-3164

151 EBBECKE (U) Capillarer weiterung, Urticaria und Shock
Klin. Woch 1923 1725-1727

152 ECKHARDT (E.T.) THOMAS (G.B.) GOVIER (W.M.) Comparison of circumferimetry with observation in quantitation of serotonin-induced edema in rat paw
PROC.SOC.EXPtl BIOL.MED. 1958 98 211-212

153 EDLUND (T) LINDERHOLM (H) The resistance to flow of fluid through synovial membranes in hydrops of cardiac origin; the lack of influence of mersalyl
ACTA PHYSIO. SCAND 1952 26 148-155

.../...

154 EDLUNG (T) LOFGEN (B) VALI (L) Toxicity of dextran in rats
NATURE 1952 170 125-129

155 EDLUNG (T) JUHLIN (L) PALIS (A) Studies on the permeability of connective tissue
ACTA PHARMACOL. TOXICOL. 1955 11 187-192

156 ELATTAR (T.M.A.) MURRAY (W.R.) ANDERSON (C.E.) In vivo catabolism of (4-14 C) cortisol in synovial fluid of the rheumatoid and osteo-arthritic knee
ARTHRITIS RHEUM. 1968 11 178-183

157 ELLIOTT (D.F) LEWIS (G.P) HORTON(E.W) The structure of bradykinin. A plasma kinin from ox blood
BIOCHEM. BIOPHYSICOL. RESEARCH COMMUNICATIONS
1960 3 87-91

158 ESPLUGUES (J.) BEDATE (H.) BRUGGES (A) efecto antiexudativo de la higrotona
REV. ESPA. FISIOL. 1966 22 2 79-83

159 ESSEX (H.E) Anaphylactic and anaphylactoid reactions with special emphasis on the circulation
HANDBOOK PHYSIOL. 1965 3 2 2391-2408

160 FABIANEK (J) HERP (A) Excerpta medica foundation international congress series 1965 82 35-41

161 FABIANEX (J) HERP (A) KORCEK (L) Studies of insulin effect on permeability of dermal connective tissue
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1967 125 1 200-202

.../...

162 FANCHAMPS (A) DOEPFNER (W) WEIDMANN (H) CERLETTI (A) Etude pharmacologique du déséril, un antagoniste de la sérotonine
SCHWEIRERISCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT 1960 90 37 1040 - 1046

163 FANTINI (F) CATTANEO (R) INVERNIZZI (F) Effeti de l'indomethacin sulla artrite da adiuvanti del ratto
J REUM. 1965 17 3 163-174

164 FEDOSEEV (G.B.) CHUKHLOVINA (M.G.) USLONTSEV (B.M.) STARIKOVA (T.V.) K immunologicheskoi kharakteristike khronicheskoi pnevmonii i bronchial'noi atsmy u detei i vzroslykh
VESTN AKAD MED NAUK SSR 1967 22 2 56-59

165 FELDBERG (W) Review article on some physiological aspect of histamine
PHARM. PHARMACOL. 1954 6 281-301

166 FESCE (A) Studio comparativo sull'azione adjuvante delle endotossine batteriche
ARCHIV. VETERI. ITALIA 1967 18 1-2 3-18

167 FESCE (A) AGNES (F) Studio comparativo sull'azione adjuvante delle endotossine batteriche
ARCHIV. VETERI. ITALIA 1967 18 6 401-414

168 FINNEY (R.S.H.) SOMERS (G.F.) The anti-inflammatory activity of glycyrrhentinic acid and derivatives
J. PHARMAC. PHARMACOL. 1958 10 613-620

169 FLANDRE (O) DAMON (M) Une méthode simplifiée de mesure de l'oedème inflammatoire localisé de la patte du rat
THERAPIE 1963 18 1221-1226

170 FLANDRE (O) DAMON (M) FERRAN (J.L.) FRANCOIS (F) WEISBUCH (J.J.) Activité anti-inflammatoire de la 9-alpha-fluoro-16-beta-methyl-prednisolone (bétaméthasone)
THERAPIE 1963 18 1227-1235

.../....

171 FLANDRE (O) DAMON (M) WEIBUCH (J.J.) PEILLEX (F) FRANCOIS (P) FERRAN (J.L.)
Activité anti-inflammatoire prolongée de l'acétate de méthyl-6-prédnisolone. Etude expérimentale
THERAPIE 1963 18 1237-1242

172 FORBES (I.J) Effects of anti-inflammatory drugs on lymphocytes (human)
LANCET 1967 2 334-337

173 FORMANEK Von (K) Die Wirkung von Saluretika auf experimentell erzeugte Oδeme der Rattenpfote
MED. PHARMACOL. EXP. 1965 13 353-360

174 FORSCHER (B.K.) STANLEY (H.R.) A new experimental method of producing acute inflammation
ARCHIVES PATHOL. 1957 63 191-197

175 FORSCHER (B.K.) CECIL (H.C.) Biochemical studies of acute inflammation. I-Chemical changes in the normal animal
ARCH. BIOCH. BIOPHYSICS 1957 70 367-376

176 FORSCHER (B.K.) CECIL (H.C.) Some effects of age on the biochemistry of acute inflammation
GERONTOLOGICA 1958 2 174-182

177 FORSCHER (B.K.) CECIL (H.C.) Some effects of alloxan diabetes on acute inflammation
JOURN. OF APPLIED PHYSIOL. 1958 13 278-282

178 FOSDICK (W) PARSONS (J) HILL (D) Long term cyclophosphamide therapy in rheumatoïd arthritis
ARTHRITIS AND RHEUM. 1968 11 2 151-161

179 FOSDICK (W) Cytotoxic therapy in rgeumatoïd Arthritis
MED. CLIN. NORTH AMERICA 1968 52 3 747-757

.../...

180 FRANCHIMONT (P) CAUWENBERGE Van (H) LECOMTE (J) Action de la sérotonine (5-HT) et d'un de ses inhibiteurs, l'UML 491 sur le développement des réactions granulomateuses chez le rat
Cptes. REND. SOC. BIOL. 1961 155 432-435

181 FRANCHIMONT (P) CAUWENBERGE Van (H) LECOMTE (J) Action de la réserpine sur les réactions oedémateuses locales chez le rat
Cpes REND. SOC. BIOL. 1962 156 186-190

182 FRANCHIMONT (P) LECOMTE (J) CAUWENBERGE Van (H) Action de la 5 HT sur l'évolution de l'oedème de la patte chez les rats normaux ou surrénalectomisés
Cptes rend. SOC. BIOL. 1962 156 400-402

183 FREDHOLM (B.O) HAERGERMARK (O) Histamine release from rat mast cell granules induced by bee venom fractions
ACTA PHYSIOL. SCAND. 1967 71 4 357-367

184 FRENCH (C.E.) ALLEN (J.R.) DAVIS (J.K.) Bio-assay for anti-inflammatory substances
Proc. SOC EXPtl BIOL. and MED 1955 89 41-43

185 FUCHS (U) CLAUS (F) Blutgefässveränderungen bei anaphylaktoidem Odem changes in the blood vessels with anaphylactoid edema
BEITZ PATHOL ANAT ALLG PATHOL 1967 135 3 297-308

186 GADDUM (J.H) HAMEED (K.A) HATHAWAY (D.E) STEPHENS (F.F) Quantitative studies of antagonists for 5-Hydroxytriptamine
QUART J.EXP. PHYSIOL. 1955 40 49-74

187 GAGLIO (M) MAZZONE (O) Contributo allo studio dell'artrite da formalina in ratti trattati con pirazolidina-piramidone
RHUMATISMO 1955 4 255-262

188 GADJOS (A) Proteine de myélome multiple et efficacité du traitement par le Melphalan
PRESSE MED. 1966 74 3 144-149

.../...

189 GALMICHE (P) Quest-ce que la polyarthrite rhumatoïde ?
ACTUAL. PHYSIOL. PATHOL. 1966 123-128

190 GARCET (S) Méthode simple de mesure de l'activité anti-inflammatoire
THERAPIE 1958 13 549-555

191 GARCIA-AROCHA (H) Liberation of 5-hydroxytryptamine and histamine in the anaphylactic reaction of the rat
CAN. J. BIOCHEM. PHYSIOL. 1961 39 403-416

192 GAUDIER (B) LELONG (M) HENARD (J) MAILLARD (R) L'allergie au staphylocoque existe-t-elle ?
LILLE MEDICALE 1967 12 4 467-470

193 GENNES de (L) FOSSEY de (M) La sérotonine, un nouveau médiateur chimique.
PRESSE MEDICALE 1956 64 46 1066-1068

194 GEORGES (G) HEROLD (M) Influence de la sérotonine sur l'oedème plantaire au dextran chez le rat
Cptes rend. SOC. BIOL. 1957 151 695-698

195 GEORGES (G) HEROLD (M) CAHN (J) Recherches sur l'oedème plantaire à la sérotonine et au dextran chez le rat intact et le rat myélotomisé
Cptes rend. SOC. BIOL. 1959 152 1666-1670

196 GERBER (D.A.) COHEN (N) GIUSTRA (R) The ability of nonsteroid anti-inflammatory coumpounds to accelerate a disulfide interchange reactions of serum sulfhydryl groups and 55' - dithiobis (2 nitrobenzoic acid)
BIOCHEM. PHARMACOL. 1967 16 115-123

197 GERMUTH (F.G.) NEDZEL (G.A.) OTTINGER (B) OYAMA (J) Anatomic and histologic changes in rabbits with experimental hypersensitivity treated with compound E and ACTH
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1951 76 177-182

198 GHADIALLY (F.N) ROY (S) Ultrastructure of synovial membrane in rheumatoid arthritis (human electron microscopy)
ANN. RHEUM. DIS. 1967 26 5 426-466

199 GIBERTINI (G) VECCHIATI (R) GIBERTI (A) Proprieta antiedema di farmaci ad attivita antireumatica
Dall instituto di clinica chirurgica generale e terapia chirurgica dell'universita'di modena 1954 206-211

200 GINZEL (K.H.) KOTTEGODA (S.R.) A study of the vascular actions of 5 hydroxytryptamine, tryptamine adrenaline and nor-adrénaline
QUART J. EXP. PHYSIOL 1953 38 225-231

201 GIONO (H) BOYER (F) PARANT (M) CHEDID (L) Action anti-inflammatoire comparée de certains extraits bactériens à effet corticotrope à celle des cortisostimulines hypophysaires
THERAPIE 1959 14 126-139

202 GIRERD (R.J.) DIPASQUALE (G) STEINETZ (B.G.) BEACH (V.L) PEARL (W) The anti-edema properties of aescin
ARCH. INT. PHARMACODYN.1961 133 127-137

203 GLENN (E) MYLES (G.J) Adjuvant-induced polyarthritis in rats: biologic and histologic background
AM.J.VET.RES. 1965 9 1180-1194

204 GLENN (E) MYLES (G.J.) KOOYERS (W) Chemical changes in adjuvant-induced polyarthritis of rats
AM.J. VET.RES. 1965 9 1195-1203

205 GLENN (E) Adjuvant-induced arthritis. Effects of standard drugs on incidence, severity and the underlying chemical alteration
AMER. J. VET. RES. 1966 27 116 339-352

206 GLENN (E.M.) KOOYERS (W.M.) Plasma inflammation units: An objective method for invertigating effects of drugs on experimental inflammation
LIFE SCIENCE 1966 5 619 628

.../...

207 - GLENN (M.E.) BOWMAN (B.J.) KOOYERS (W) KOSLOWSKE (T) MYERS (M.L.) The pharmacology of 2-3bis (p-methoxyphenyl)indole (indoxole)
J. PHARMACOL. and EXPERIMENTAL THERAPEU. 1967 155 1 157-166

208 - GOLDSTEIN (S) SCHNALL (M) A three-stage sequential screening program for the detection of anti-inflammatory agents using a carrageenin-induced abscess
ARCH. INTERN. PHARMACODYN. THERAP. 1963 144 1-2 269-277

209 GOLDSTEIN (S) DE MEO (R) SHEMANO (I) BEILER (J.M.) A method for differentiating non specific irritants from anti-inflammatory agents
PROC. SOC. EXP. BIOL. and MEDECINE 1966 123 712 -715

210 GOLDSTEIN (S) SHEMANO (I) DEMEO (R) BEILER (J.M.) Anti-inflammatory activity of several irritants in three models of experimental inflammation in rats
ARCH. INT. PHARMACODYN. 1967 167 I 39-53

211 GOLIKOV (P.P.) Zavisimost' protivootechnogo effekta zhen' shenya i eleucterokokka ot vremeni goda
Ref ZH OTD VYP FARMAKOL KHIMIOTER SREDSTVA TOKSIKOL 1967 5/54 192

212 GOOD (R) THOMAS (L) Studies on the generalized schwartzman reaction. II- The production of bilateral cortical necrosis of the kidneys by a single injection of bacterial toxin in rabbits previously treated with thorotrast or trypan blue
J. EXP. MED. 1953 97 625-641

213 GOOD (R) THOMAS (L) Studies on the generalized schwartzman reaction. IV- Prevention of the local and generalized schwartzman reaction with heparin
J. EXP. MED. 1953 97 871-888

214 GORDON (D) FRANKLIN (A.E) KARSTAD (L) Viral plasmacytosis (Aleutian disease) of mink resembling human collagen disease
CAN. MED. ASS. J. 1967 96 18 1245-1251

.../...

215 GOROG (P) SZPORNY (L) Local and systemic effects of metabdic inhibitiors on subacute inflammatory reactions
MED. PHARMACOL. EXP. 1967 16 2 105-111

216 GOT (R) CHEFTEL (R) FONT (J) MORETTI (J) Etude de l'α 1 macroglobuline du sérum de lapin. III-Biochimie de la copule glucidique
BIOCHIM. BIOPHYSICOL. ACTA 1967 136 320-330

217 GOTH (A) NASH (W.L.) NAGLER (M) HOLMAN (J)
AMER.J.PHYSIOL. 1957 191 25-28

218 GOTH (A) Mechanisms of histamine release by polymeric compounds.
PROC. INTERN. WENNER - CENTER SYMP. ON MECHANISMS OF RELEASE OF BIOGENIC AMINES . 1966 5 371-378

219 GOZSY (B) KATO (L)
Oedema formations in rat's skin
NATURE 1956 178 1352 1358

220 GOZSY (B) KATO (L) Maximal edema induced in the rats by minute amounts of dextran.
REV. CANA. BIOL. 1960 19 4 425-433

221 GOZSY (B) KATO (L) Effect of histamine, serotonine and catecholamine depletors on the capillaries in the rat skin
ARCH. INT. PHARMACODYN. 1964 148 243 - 254

222 GOZSY (B) KATO (L) Role of nor-epinephrine and 5 hydroxy-triptamine in the delayed phase of inflammatory in rats
INT. ARCH. ALLERGY APPL. IMMUNOL. 1966 30 6 553-560

223 GRAEME (M.L) FABRY (E) SIGG (E.B.) Mycobacterial adjuvant periarthritis in rodents and its modification by anti-inflammatory agents
J. PHARMACOL. and EXP. THERAP. 1966 153 2 373-380

.../...

224 GRAHAM (P) SCHILD (H.O) Histamine formation in the tuberculin reaction of the rat
IMMUNOLOGY 1967 12 725-727

225 GRANT (L) PALMER (P) SANDERS (A. G) The effect of heparin on the sticking of white cells to endothelium in inflammation
J. PATHOL. BACTERIOL. 1962 83 127-133

226 GRAY (I) ARCHER (L.J.) Effect of anthrax toxin on oxidative metabolism of lung tissues
AMER. J. PHYSIOL. 1966 210 1313-1315

227 GREISMAN (S.E.) Significance of vascular injurious factors in human plasma as determined by animal assay. II- Role of human complement in increasing capillary permeability
J. LABORATORY and CLIN. MED. 1961 3 377-387

228 GIRERD (R.J.) DI PASQUALE (G) STEINETZ (B.G.) BEACH (V.L) PEARL (W) The anti-edema properties of aescin
ARCH. INT. PHARMACODYN. 1961 133 1-2 127-137

229 GROSS (A) Action des hormones génitales sur l'asthme expérimental déclenché par l'injection intra-péritonéale d'ovalbumine chez le rat blanc femelle
Cptes rend. SOC. BIOL. 1954 148 2 1241- 1243

230 GROSS (A) L'épine irritative bronchopulmonaire dans l'asthme
GAZETTE DES HOPITAUX 1955 30 953 - 956

231 GROSS (A) Asthme allergique expérimental. Incidences cliniques sur le rôle pathogénique de lésions respiratoires préalables et d'un déséquilibre endocrino-génital
SEM. HOPIT. ARCH. BIOL. MED. 1957 7 2086-2099

.../...

232 GROSS (F) Zur Auslösung und Beeinflussung der Odembildung nach Injektion von Hühnereiwerβan der Ratte
ARCH. EXPER. PATH. U PHARMAKOL 1950 211 421-426

233 GROSS (J) Studies on the fibrogenesis of collagen some properties of neutral extracts of connective tissue
CONNECTIVE TISSUE - BLACKWELL - SCIENTIFIC PUBLICATIONS OXFORD 1957 45-61

234 GROTT (G) Usage of dextran molecules of varying sizes from blood to lymph. A preliminary report.
SCANDIN. J. CLIN. LABORAT. INVESTIGATION 1955 7 59-61

235 GUNN (C.G) The reponse of hypertensive patients to intravenous 1,4 (bis 1,4 benzodroxan 2 - Yl methyl) piperazine (MeN.181 dibozane)
J. LABORAT. and CLINI. MED. 1953 42 810-811

236 GYERMEK (L) 5-hydroxytriptamine antagonists
PHARMACOL . REVIEWS 1961 13 3 399-439

237 HAGEN (P) Biosynthesis and storage of histamine, heparin and 5-hydroxytryptamine in the mast cell
CAN.J. BIOCHEM. PHYSIOL. 1961 39 639-642

238 HAINING (C.G.) Effects of anti-rheumatic compounds and pyridine derivatives on the cutaneous response to thurfyl nicotinate in the guinea-pig
BRIST.J. PHARMACOL.and CHEMOTHER 1963 21 1 104-112

239 HAIST (R.E.) Influence of environment t on the metabolic res ponse to injury
In: the biochemical response to injury - BLACKWELL Scientific publications. Oxford.MASSON & C° edit. 120 Bd Saint Germain Paris. 1960 313-339

240 HALPERN (B.N.) VERMEIL (G) Action d'un adrénolytique, la N-N. dibenzyl β chloroéthylamine (dibénamine) sur l'oedème aigu du poumon provoqué par l'adrénaline chez le lapin
Cptes rend. SOC. BIOL. 1949 143 372-375

241 HALPERN (B.N) Sur le mécanisme d'action des antihistaminiques de synthèse
PRESSE MEDIC. 1949 65 949-953

242 HALPERN (B.N.) BRIOT (M) Etude pathogénique et thérapeutique du syndrome oedémateux provoqué chez le rat par l'ovalbumine
ARCH. INT. PHARMACODYN 1950 82 3 247-295

.../...

243 HALPERN (B.N) BENACERRAF (B) BIOZZI (G) STIFFEL (C) · Facteurs régissant la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial
REV. HENRAT 1954 9 621-642

244 HALPERN (B.N) LIACOPOULOS PEREZ del CASTILLO L'anaphylaxie expérimentale chez le rat albinos
Cptes rend. SOC. BIOL. 1955 149 3-4

245 HALPERN (B.N.) Substances histamino-libératrices et processus de libération d'histamine endogène
CONGRES INTERN. ALLERGIE 1958 PARIS 385-410

246 HALPERN (B.N) LIACOPOULOS-BRIOT (M) SPICAK (V) NEVEU (T) PERRAMANT (M.F) BRANELLEC (A)- Mécanismes de libération de l'histamine et de la 5 hydroxytryptamine cours de la réaction anaphylactique et sous l'action de substances histaminolibératrice chez le rat
ARCH. INT. PHARMACODYN. 1964 147 3-4 431-449

247 HARMAN (R.E) MEISINGER (M.A.) DAVIS (G.E) KUCHL (F.E). The metabolites of indomethacin, a new anti-inflammatory drug
J. PHARMACOL. EXPtl THERAP. 1964 143 215-220

248 HARRIS (S) HARRIS (T.N) Effect of cortisone on some reactions of hypersensitivity in laboratory animals
PROC. SOC. EXPtl BIOL. MED. 1950 74 186-189

249 HAZELTON (L.W) TUSING (T.W) HOLLANG (E.G) Acute and chronic toxicity of butazolidin
PHARM. EXPtl. THERAP. 1953 109 387-392

250 HEGGLIN (R) RIVIER (J.L) Symposium on propranolol (Inderal) the first adrenergic beta receptor blocking agent in practice
22-23 OCTO. 1966 - LUCERNE SWITZ CARDIOLOGIA 49 2 89p

251 HERP (A) FABIANEK (J) CALICK (A) PIGMAN (W) Dermal connective tissue permeability in rheumatoid arthritics
ANN. RHEUM. DIS. 1966 25 345-352

252 HERSH (E.M.) WONG (V.G.) FREIREICH (E.J) Inhibition of the local inflammatory response in man by antimetabolites
BLOOD 1966 27 1 38-48

253 HERXHEIMER (H) Bronchonstrictor agents and their antagonists in the intact guinea pig
ARCH. INT. PHARMACODYN. 1956 106 371-380

.../...

254 HESS (V.E.) HUNTER (D.K.) ZIFF (M) Gonococcal antibodies in acute arthritis
JAMA 1965 191 7 531-534

255 HIGHTON (T.C.) The effect of sera from patients with rheumatoid arthritis on carrageenin granuloma pouches, skin wounds and weight gain in rats
BRIT. J. EXPtl PATHOL. 1963 44 137-144

256 HILL (D) Gold therapy for rheumatoid arthritis
MED. CLIN. of NORTH AMERICA 1968 52 3 733-738

257 HOLLANDER (J.L) CARTY Mc (D.J.) ASTORGA (G) CASTRO-MURILLO (E)- Studies on the pathogenesis of rheumatoid joint inflammation - I. The "R.A. Cell" and a working hypothesis
ANN. INTERN. MED. 1965 62 271-280

258 HOLTKAMP (D.E) BATES (D.E.) HEMING (A.E.) POCTSCH (C.E) LAWRENCE (C.J.) DUELL (H.E.)
Synergy of hydrocortisone and phenylephrine in local antiphlogistic activity
ACTA ENDOCRIN.1956 21 268-280

259 HORAKOVA (A) Propriétés pharmacologiques de la 1-2 diphenyl 4 (ϒ cetobutylpyrazolidine) - 3-5 dione
ARZN. FORSCH 1958 8 229-231

260 HORAKOVA (Z) GRIMOVA (J) JELINCK (V) Experience sur l'inflammation chronique provoquée par l'adjuvant de Freund chez le rat
THERAPIE 1967 22 1247 - 1255

261 HORSEFIELD (G.I) SUMMERLY (R) Mucopolysaccharides in mast cell
BRIT. J. DERMATOL 1966 78 819

262 HOUCK (J.C) JACOB (R.A.) Some systemic chemical response to local inflammation
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1959 98 655-657

263 HOUCK (J.C) JACOB (R.A.) Distant dermal collagen response to local inflammation
PROC. SOC. EXP. BIOL.(N.Y) 1961 106 145-147

264 HOUPT (J.B.) OGRYRLO (M.A.) HUNT (M.A) FLETCHER (A.A)
Tryptophan metabolism and rheumatoid arthritis
TORONTO-ONT, CAN.UNIVERS. of TORONTO PRESS 1966 159-168

.../...

265 HUDACK (S.S) MASTER Mc (P.D) The lymphathic participation in human cutaneous phenomena
J. EXP. MED 1933 57 751-774

266 HUERTAS (M) Contribution à l'étude des inhibiteurs de la monoamine oxydase La I (∝ méthyl benzyl) 2-benzoyl-hydrazine
IMPRIM. F. BOISSEAU, 34 rue du Tour, TOULOUSE 1965

267 HUGUES (J) LECOMTE (J) Reactions allergiques vasculaires mésentériques du lapin sensibilisé à l'ovalbumine
ACTA ALLERGOLOGICA 1954 7 193-202

268 HUIDOBRO (H) Rôle physiologique et pathologique de l'histamine
1953 1 - 48

269 INDERBITZIN (T) The mechanism involved in histamine release and histamine increase in allergic skin reactions
INTERN. ARCH. of ALLERG. 1961 18 1-4 85-99

270 IPPOLITO (A) GIACOVAZZO (M) PAGLIARI (M) Glicocorticoidie "soglia di tolleranza per l'antigene". Effetti del metopirone su la riposta anticorporale
RIV.IST. SIEROTER. ITAL. 1963 38 263-270

271 ISHMAEL (W) Primary osteoarthritis,migraine headaches and motion sickness: familial inter relationship
J. AMER. MED. ASS. 1967 201 2 103-105

272 ITOH (K) Comparative studies on the protease inhibitors in normal or inflammatory sera of rabbit
MIE MED. J. 1966 16 9

273 JACKSON (D.S.) The formation and breakdown of connective tissue
CONNECTIVE TISSUE - BLACKWELL - SCIENTIFIC PUBLIC.
OXFORD 1957 62-76

274 JACOB (J) La sérotonine
ACTUAL. PHYSIOL. PATHOL. 1966 1 63-96

275 JACOB (R.A.) HOUCK (J.C.) A chemical description of inflammation
SURG. GYNEC. OBSTET. 1959 109 85-88

276 JAMES (J.A) ASHWORTH (C.T) Somes features of glomerular filtration and permeability revealed by electron microscopy after intraperitoneal injection of dextran in rats
AM. J. PATHOL. 1961 38 515-525

.../...

277 JASMIN (G) Etude de l'inflammation anaphylactoïde
REV. CANAD. BIOL. 1956 15 107-185

278 JASMIN (G) Prevention of experimental polyarthritis with sodium aurothiomalate
J. PHARMACOL. EXPER. THERAP. U.S.A. 1957 120 3 349-353

279 JASMIN (G) Etude sur les propriétés anti-inflammatoires de la chlorpromazine
ARCH. INT. PHARMACODYN. 1957 62 1-7

280 JASMIN (G) BONIN (A) Histochemical demonstration of dextran injected into rats
J. HISTOCHEM. and CYTOCHEM. 1961 9 104-105

281 JASMIN (G) BORIS (P) MAI-SHIAN (S) Sensivity of the rat to increasing doses of dextran
CANAD. J. BIOCHEM. and PHYSIOL. 1962 40 697-702

282 JASMIN (G) Experimental arthritis in rats. A compréhensive review with specific reference to mycoplasma
RHEUM. BASEL. 1967 I 107-131

283 JENSEN (R) TEW (J.G.) DONALDSON (D.M) Extra-cellular lysin and muramidase in body fluids and inflammatory exudates (rabbit)
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1967 124 2 545- 549

284 JORI (J) BERNARDI (D) Presence of a general irritation and inhibition of a local inflammation
MED. PHARMACOL. EXP 1966 14 500-506

285 JUSTIN-BESANCON (L) RUBENS-DUVAL (A) VILLIAUMEY (J) CAROIT (M) Etude histochimique des adénopathies de la polyarthrite chronique évolutive
REV. du RHUMATISME 1955 22 10-15

286 KALLER (H) HOFFMEISTER (F) KRONEBERG (G) Die Wirkung von Trasylol auf verschiedene Ödemformen der Rattenpfote
ARCH. INT. PHARMACODYN. 1966 161 2 398-409

287 KALLOS (P) PAGEL (W) Experimentelle Untersuchungen über Asthma bronchale
ACTA MED. SCANDINA 1937 91 3 292-305

288 KATO (L) GOZSY (B) Improved method forquantitative evaluation of drug effects on dextran edema in the rat
TOXICO.and APPLIED PHARMACOL. 1961 3 2 145-152

289 KATO (L) GOZSY (B) La méthode au dextran. Contribution à la sélection expérimentale des substances antipsychotiques
IMAGE-PHOTO-DOCUMENTATION MED. ROCHE 1963

290 KELLETT (D.N.) Suppression of an "adjuvant arthritis" in alloxan-diabetic rats
LETTERS TO EDIT. J. PHARM. PHARMACO 1965 17 184-185

291 KELLETT (D.N.) On the mechanism of the anti-inflammatory activity of hexadimethrine bromide
BRIT. J. PHARMACOL 1966 26 351 - 357

292 KERBY (G) The effect of inflammation on the hexuronate containing polysaccharides of human plasma
J. CLIN INVEST. 1958 37 962-964

293 KERBY(G.P.) TAYLOR (S.M.) Enzymatic activity in human synovial fluid from rheumatoid and non rhumatoid patients
PROC. SOC. EXP.BIOL. MED. 1967 126 3 865-868

294 KONTTINEN (A) RAJASALMI (M) PALOHEIMO (J) Serum enzyme activities in endotoxines shock
AMER.J. PHYSIOL. 1964 207 2 385-388

295 KOSHIRAWA (M) SASKI (S) TAKANISHI (M) SATOH (T) Adjuvant effect of alun and bordetella pertussis on the developement of delayed skin hypersensitivity
KANAZAWA UNIV.RES.INST.TUBERC.ANN.REP. 1966 24 1 4-9

296 KRASNER (R.I) JANNACH (G.M.) Effects of the streptokinase-plasminogen system on the developement of local streptococcal infections in rabbit skin
AM.J.PATHOL. 1959 35 704-705

297 KRATKOVA (E) Laboratorium befunde bei Kindern mit rheumatichem Fieber und bei michtreumatischen Kindern
COR VASA 1966 8 4 259-270

298KRAUSS (S) Response of serum haptoglobin to inflammation in adrenalectomized rat
PROC. SOC. EXPERIM. BIOL. MED. 1963 112 552-554

299 KROGH (A) Anatomy and physiology of capillaries
YALE UNIV.PRESS NEW-HAVEN 1929

300 KULONEN (E) MAKINEN (P) TELKKA (A) The effect of gold therapy on the histochemistry of the articular cartilage
ACTA RHEUM. SCAND. 1958 4 60-64

301 KULONEN (E) NIINIKOSKI (J) PENTTINEN (R) Effect of the supply of oxygen on the tensile strength of healing skin wound and granulation tissue
ACTA PHYSIOL.SCAND 1967 70 112-115

.../...

302 KURDYBAILO (F.V.) ZABELIN (V.A.) Clinical assessement of the determination of alkaline phosphatase activity for some internal diseases
TER ARKH 1967 39 2 77-82

303 LAAF (H) GREITZA (H) WIRTH (B) Studien über das Dextranödem des Ratte
ARCH.EXP.PATHOL.PHARMAKOL 1965 250 2 172-173

304 LAFF (H) GIERTZ (H) KAHN (F) On the question of amine participation in dextran edema
ARCH.INT.PHARMACODYN. THER. 1967 168 I 101-108

305 LABORIE (F) LABORIE (R) Le métabolisme intermédiaire chez les sujets allergiques et l'effet biologique oxydant de l'acide acétylsalicylique
INTERN.ARCHIV.of ALLERG. 1961 18 1-4 292-303

306 LABORIE (F) LABORIE (R) Les allergènes, réducteurs biochimiques
J. MED. BORDEAUX 1962 139 942-950

307 LABORIE (G) Essai de traitement des arthroses par une catalase
VIE MED. SUPPL. ACTUAL. 1964 32 31-40

308 LACAPERE (J) Etudes sur la polyarthrite expérimentale du rat
REV. RHUM. 1962 29 12 715-721

309 LADEN (R) BLACKWELL (Q) FOSDICK (C.S.) Anti-inflammatory effects of counter irritants
AMER.J.PHYSIOL. 1958 195 712-718

310 LAGIER (R) MONNIER (J) Modifications électrophorétiques du sérum chez le cobaye scorbutique, étude comparative de certains états inflammatoires
REV. FRANC. ET CLIN. BIOL. 1958 3 437-445

311 LALOUETTE (P) RICHOU (R) MANTEL (N) SCHWARTZ (A) Réactions inflammatoires provoquées par les toxines staphylococciques. Application à la mesure de l'activité des anti-inflammatoires
REV. IMMUNOL. PARIS 1964 28 6 293-309

312 LAMBERT (H.B) Vascular effects of heparin, dextran sulphate and 5-hydroxytryptamine
CLINICAL SCIENCES 1958 17 621-628

../...

313 LAPEYRIE (M) POUS (J.G) Etude clinique de la thérapeutique polyenzymatique anti-oedémateuse en traumatologie et orthopédie
MONTPELLIER CHIRURGICALE 1965 11 3 429-436

314 LAUNOY (L) Notions de pharmacodynamie - Leçons sur la toxicité
EDIT. J.B. BAILLIERE & Fils PARIS 1935

315 LAYTON (L.L.) Allergen testing on monkeys passively sensitized by hay fever and asthma reagins of human sera
NATURE 1962 193 4819 988-989

316 LECHAT (P) GANDON (M) DELEAU-FROMENTI (D) Scopolamine et inflammation experimentale
THERAPIE 1960 15 326-332

317 LECHAT (P.M) Pharmacodynamie des corticostéroïdes
PHARM. INDUSTR. BULL. de la chambre synd. nat. des fabric. de prod. pharmac. 1961 59 7-23

318 LECOMTE (J) BOULANGEAUX (Y) Action des antihistaminiques de synthèse et des anesthésiques locaux sur le purpura cutané provoqué par l'huile de croton
ACTA ALLERGOL. 1955 9 27-33

319 LECOMTE (J) Propriétés antihistaminiques des dérivés décarboxylés de la cystéine (cystéamine et cystamine)
ARCH. INT. PHYSIOL. BIOCHIM. 1955 63 291-304

320 LECOMTE (J) Réactions anaphylactiques "in vitro" des artères pulmonaires du lapin
INT. ARCH. ALLERGY and APPLIED IMMUNOL. 1958 12 339-346

321 LECOMTE (J) Antagonisme entre bradykinine synthétique et phénylbutazone chez le lapin
Cptes rend. SOC. BIOL. 1960 154 2389-2391

322 LECOMTE (J) SALMON (J) Action anti-anaphylactique de deux dérivés de la pyrrazolone chez le rat
Cptes rend. SOC. BIOL. 1965 159 6 1480-1482

323 LEFEBVRE (P) Influence du glucagon sur l'oedème local provoqué chez le rat par certaines substances phlogistiques
Cptes rend. SOC.BIOL. 1960 154 11 2154-2156

.../...

324 LEFEBVRE (P) VAN CAUWENBERGE (H) Glucagon et réactions oedémateuses du rat
ARCH. INT. PHARMACODYN 1962 138 1-2

325 LEFEBVRE (P) LAPIERE (C) Influence du glucagon sur le développement de l'abcès sur coton et de la poche granulomateuse de Selye. Son action sur la colonisation d'éponges en ivalon implantées chez le rat
ARCH. INT. PHARMACODYN 1963 141 1-2 145-153

326 LEITCH (J.L) LIEBIG (C.S.) HALEY (T.J.) The use of the rat's isolated seminal vesicle for the assay of sympatholytic drugs
BRIT. J. PHARMACOL. 1954 9 236-239

327 LENFELD (J) Quelques nouvelles notions de l'influence de la réserpine sur les inflammations
THERAPIE 1967 22 1231 - 1239

328 LESTRADET (H) Le diabète ou les diabètes sucrés ?
PRESSE MED. 1966 74 3 99 -103

329 LEVY (S.W.) DE GUISE VAILLANCOURT Effects of inflammation on proteins and enzymes in rat plasma
CANA. J. BIOCHEM. PHYSIOL. 1960 38 575-584

330 LEWIS (T) Blood vessels of the human skin and their responses
SHAW LONDON 1927

331 LISCIANI (R) SCORZA-BARCELLONA (P) SILVESTRINI (B) Research on the topical activity of benzydamine
EUR. J. PHARMACOL. 1968 3 2 157-162

332 LISIN (N) LECLERCQ (R) Van CAUWENBERGE (H) L'oedème à la bradykinine et son inhibition
REV. RHUM. 1963 30 12 790-793

333 LOGAN (G) Chemical mediators of acute allergic reaction
AM. J. DISEASES CHILDREN 1962 104 2 185-197

334 LOGAN (G) Source and time of release of histamine - destroying factor (histaminase) during anaphylactic shock in rats
PROC. SOC. for EXP. BIOLO. . MED. 1962 111 171-174

335 LORENZ (D) Die Wirkung von Phenilbutazon auf das Pfotenödem der Ratte nach oraler Applikation
ARCH. EXPTL. PATHOL. PHARMAKOL. 1961 241 516-517

.../...

336 LORENZEN (I.B.) Vascular connective-tissue changes induced by catecholamines and thyroid hormones
In: Hormones and connectives tissue-Williams and Wilkins Company-Baltimore Md. 1966 136-166

337 LORENZEN (M.D.) KULD - HANSEN (L) Effect of glucocorticoids on human vascular connective-tissue
VASCULAR DISEASES 1967 4 6 335-341

338 LOWE (J.S.) Serum protein changes in rats with arthritis induced by mycobacterial adjuvant
BIOCHEM. PHARMACOL. 1964 13 633-641

339 LOWRY (O.H) ROSEBROUGH (N.J) FARR (L.A) RANDALL (R.J.) Protein measurement with the folin phenol reagent
J. BIOL. CHEM. 1951 193 265-275

340 LUSTMAN (F) DEMOL (H) Les manifestations pleuropulmonaires de l'arthrite rhumatoïde
ACTA CLINICA BELGICA 1966 21 2 99-109

341 LYNN-DAVIES (P) SPROULE (B.J) Pulmonary fibrosis and hepatitis (man)
CAN. MED. ASS. J. 1967 96 15 1110-1112

342 MALININ (T.I) PEKIN (T.J) ZVAIFLER (N.J) Cytology of synovial fluid in rheumatoid arthritis
AMER. J. CLIN. PATHOL. 1967 47 2 203-208

343 MALININ (T.I) STOKES (J.R.) HARDY (L.B) LUMB (G) Experimental coronary artery narrowing in swine
JOHNS HOPKINS MED. J 1968 122 2 102-111

344 MALMEJAC (J) CHARDON (G) NEVEU (G) Action de chlorpromazine (4560 R.P ou largactyl) sur l'adrénalinosecrétion: dissociation des effets centraux et périphériques
SOC. BIOLOL. 1954 148 1243-1246

345 MARCY (R) DAVY (M) Activité anti-inflammatoire de la phénylbutazone administrée par voie percutanée.
THERAPIE 1960 15 726-731

346 MARCY (R) Les méthodes d'étude pharmacologique des stéroïdes inflammatoires
PRODUITS PHARMAC. 1961 16 9 402-424

347 MARCAIS (H) PELLET -(M) La réaction d'agglutination à l'histamine-latex de C.MIKOL, M. RENOUX et F.P. MERKLEN dans diverses bronchopneumopathies
J. MED. LYON 1964 1062 1659-1665

.../...

348 MARCAIS (H) Asthme expérimental du rat blanc
Travail non publié

349 MAREK (J) A contribution to the effect of caffeine on some experimentally induced oedemas in rats
ACTA UNIV. PALACKI OLOMUC FAC.MED. 1967 44 101-112

350 MAREK (J) Effect of oral administration of caffeins and coffee on some experimental oedemas in rats
ACTA UNIV. PALACKI OLOMUC FAC.MED 1967 44 113-121

351 MARGOULIES (M) Etude de la fonction surrénalienne et du métabolisme hydrominéral chez un patient oedémateux traité par SU - 4885
REV. MED. de LIEGE 1963 18 18 580-583

352 MARKS (V) SMITH (M.J.H) CUNLIFFE (A.C) The mécanisms of the anti-inflammatory activity of salicylate
J. PHARM. and PHARMACOL. 1961 13 218-223

353 MAROZZI (F.J) MARVIN (H.M) Analgesics and anti-inflammatory evaluation of thymotic acid and certain homologs
J. PHARM. SCI 1968 57 6 989-994

354 MARTELLI (E) ARRIGONI (E) SEGRE (A.D) CORSICO (N) Mechanism of inhibition of experimental inflammation by antidepressant drugs
EUR. J. PHARMACOL. 1967 2 3 229-233

355 MASLINSKI (C) L'accoutumance à l'histamine. I-Formation de l'accoutumance
J. PHYSIO.PARIS 1962 54 375

356 MASLINSKI (C) L'accoutumance à l'histamine. II- Quelques caractéristiques - Observations sur les mécanismes
J. PHYSIOL. PARIS 1962 54 376

357 MASLINSKI (C) GULCZYNSKI (A) PIETRAS (B) The effects of intraperitoneal adaptation to histamine on the anaphylactic shock in the guinea pig
EXPERIENTIA 1964 20 90 1-4

358 MASTER Mac (P.D) Conditions in the skin influencing interstitial fluid movement, lymph formation and lymph flow
ANN.NEW-YORK ACAD.SCI. 1946 46 743-787

.../...

359 MATHESON (A) DONALDSON (D.M) Alterations in the morphology of bacillus subtilis after exposure to β -lysin and ultraviolet light
J. BACTERIOL. 1968 95 5 1892-1902

360 MATHESON (A) FREEMAN (L.R) HESS (W.M) DONALDSON (D.M) Effect of β -lysin on cell walls and protoplast of bacillus subtilis
BACTERIOL. PROC. 1968

361 MATHIES (H) Influence of reserpine on hyaluronidase spreading
MED.EXP. 1961 4 12-18

362 MATSUMVRA (G) HERP (A) PIGMAN (W) Rad.res.(In the press)
DEP. of BIOCHEM. NEW-YORK MED.COL N.Y. 10029 USA

363 MAZZIER (A.G.) LASKIN (D.M.) CATCHPOLE (H.R.) Adjuvant induced arthritis in the tempero-mandibular joint of the rat
ARCH.PATHOL. 1967 83 6 543-549

364 MELLORS (R.C) HEIMER (R) CORCOS (J) KORHGOLD (L) Cellular origin of rheumatoid factor
J. EXPER.MED. 1959 110 875-886

365 MELLORS (R.C) NOWOSLAWSKI (A) KORNGOLD (L) SENGSON (B.L) Rheumatoid factor and the pathogenesis of rheumatoid arthritis
J. EXP. MED. 1961 113 475-484

366 MEIER (R) TRIPOD (J) WIRZ (E) Classification d'une série d'antagonistes de la sérotonine et analyse de ses points d'attaque vasculaire périphériques
ARCH.INT.PHARMACODYN 1957 109 55-77

367 MENKIN (V.C.) Biochemical mechanisms in inflammation
PUBLISHER SPRINGFIELD ILLINOIS U.S.A. 1956

368 MENKIN (V.C) Further studies on effect of adrenal cortex extract and of various steroids on capillary permeability
PROC.SOC.EXP.BIOL.MED. 1942 57 39-41

369 MENKIN (V.C.) Studies on the role of inflammation in carrinogenesis
PATHOL. 1959 35 707

370 MENKIN (V.C.) Anti-inflammatory activity of some water-soluble bioflavonoids
AM.J.PHYSIOL. 1959 196 1205-1210

.../...

371 MERCIER (F) Les médicaments du système nerveux cérébro-spinal
EDIT.MASSON & Cie 1959 292-293

372 MERIEL (P) BLUM (C) Notion d'instantané inflammatoire biologique en parallèle avec la clinique: le phlogogramme
SEM.HOPIT.PARIS 1957 33 1-13

373 MESSOW Von (C) Uber die Altersbestimmung pathischer Gewebsveränderungen bei Tieren
SCHWEIZER ARCHIV. für TIERHEILKUNDE 1967 109 3 130-149

374 MEYER (K) HOFFMAN (P) LINKER (A) The acid mucopolysaccharides of connective tissue
CONNECTIVE TISSUE BLACKWELL-SCIENT.PUBLIC OXFORD 1957 86-96

375 MIALE (J.B) KENT (J.W) Serum haptoglobin in rabbits after subcutaneous injection of Freund's adjuvant or turpentine
PROC.SOC.EXP.BIOL.MED. 1962 589-590

376 MIELENS (Z.E) RORITRIS (J) KITO (J) SANSONE (J) The effect of oral iodides on inflammation
TEX.REP.BIOL.MED. 1968 26 1 117-122

377 MIESCHER (P.A.) BARDER (L) VAINIO (I) WIEDERMANN (G)
In: Injury inflammation and immunity.
EDIT.THOMAS, UHR and GRANT - 1964 BALTIMORE

378MIKOL (C) RENOUX (M) Localisation du facteur sérique responsable de l'agglutination de l'histamine fixée sur particules de polystyrène.PATHOL.BIOL.1964 12 3-4 195-197

379 MIKOL (C) RENOUX (M) La séro-agglutination de la sérotonine fixée sur le latex de polystyrène dans l'allergie humorale
Cptes rend. Seances SOC.BIOL. 1965 159 7 1519-1521

380 MILES (A.A.) WILHELM (D.L) The activitation of endogenous substances inducing pathological increases of capillary permeability
BLACKWELL. SCIENTIFIC PUBLIC. OXFORD - EDIT.MASSON & Cie 1960 51-83

381 MILLER (R.G.) The influence of inflammation on the absorption of substances of varied diffusibility
J. EXP. MED. 1938 67 619-641

.../...

382 MILLICAN (R.C.) Fluid, electrolyte and plasma protein disturbances in shock
BLACKWELL-SCIENTIFIC PUBLIC. OXFORD EDIT. MASSON & Cie 1960 269-290

383 MINERVIN (S.M.) PROTCHENKO (P.Z) "Influence de l'allergie streptococcique sur l'évolution du choc anaphylactique"
PATOL. FIZIOL. EKSPER.TERAP S.S.S.R. 1967 11 2 63-64

384 MISHRA (R.K) ARORA (R.B.) SETH (S.D.S.) Anti-inflammatory activity of musk
J. PHARM. PHAMACOL. 1962 14 830-831

385 MIZUSHIMA (Y) Simple screening test for antirheumatic drugs
LANCET 1965 I 169-170

386 MONBELLONI (P.C) PIRANI (L) CATCHPOLE (H.R.) Serum glycoproteins in experimental scurvy and carrageenan granuloma
ARCH. PATHOL. 1967 83 5 429-433

387 MONARD (R) Un nouveau traitement des rhumatismes dégénératifs
GAZETTE MED.FRANCE 1964 71 14 2649-2655

388 MORALES-MALVA (J) Distribucion relativa de las proteinas y su interpretacion diagnostica. Determinacion por electroforesis en papel
IV CONGRESO PANAMERICANO FARM BIOQUIMICA - CIUDAD MEXICO 1963 27-28

389 MORO (L) MANZOTTI (M) GANASSINI (E) Su alcuni acidi esarici Proprieta'anti-infiammatorie, antalgiche e ipotermizzanti nel ratto albino
IL FARNACO 1964 19 207-217

390 MOSS (J.N) FRAZIER (C.V.) MARTIN (G.J) Bromelains. The pharmacology of the enzymes
ARCH.INT.PHARMACODYN 1963 145 166-189

391 MUSTAKALLIO (K.K.) LASSUS (A) RASANEN (J.A) Antinuclear factors in psoriatic arthrtis
ACTA PATH. MICROBIOL. SCANDINAV 1967 69 615-616

392 NAKHLA (L.S) GLYNN (L.E.) Studies on the antigen in β - haemolytic streptococci that coss-reacts with an antigen in human myocardium
IMMUNOL. 1967 13 2 209-218

.../...

393 NEHER (G.M.) CARTER (J.M) Experimental rheumatoid like in swine
Proceed.SYMP.BIOMEDICAL RESEARCH 1965 - RICHLAND WASH BATELLE MEMORIAL INSTITUTE-PACIFIC NORTHWEST LABORATORIES DIVISION 1966 235-247

394 NELSON (J.K) NEILL (D.W) MONTGOMERY (D.A.D.) MAC KAY (J.S) SHERIDAN (B) WEAVER (J.A.)
Synacthen depot: Adrenal response in normal subjects and corticotrophin treated patients
BRIT. MED. J. 1968 5591 557-558

395 NEUHAUS (O.A.) BALEGNO (H.F) MILAUSKAS (A.T) Hepatic production of serum alpha and beta globulins in rats after injury
AMER. J. PHYSIOL. 1962 202 2 257-260

396 NEUHAUS (O.W) HAVEZ (R) BISERTE (G) The identification of rat serum. Proteins by zone and immunoelectrophoresis.
ARCH.BIOCHEM.BIOPHY. 1964 106 159-166

397 NEUHAUS (O.W) LIU (A) Biochemical significance of serum glycoproteins. III Hepatic production of α I and α 2 globulins responding to injury
PROC. SOC. EXPER. BIOL. MED. 1964 117 244-248

398 NEUMAN (R.E.) LOGAN (M.A.) The determination of collagen and elastin in tissues
J. BIOL. CHEM. 1950 186 549-552

399 NEVEU (T) Contribution à l'étude du métabolisme de l'histamine
J. PHYSIOL. 1960 52 3 1-87

400 NEWBOULD (B.B.) Chemotherapy of arthritis induced in rats by mycobacterial adjuvant
BRIST. J. PHARMACOL. CHEMOTHER. 1963 21 I 127-136

401 NEWBOULD (B.B) Role of lymph nodes in adjuvantinduced arthritis in rats
RHEUM.DISEASES 1964 23 5 392-396

402 NEWBOULD (B.B) Lymphatic drainage and adjuvant induced arthritis in rats
BRIST J.EXP. PATHOL 1964 65 4 375-383

403 NEWBOULD (B.B) Suppression of adjuvant induced arthritis in rats with 2-butoxycarbonyl - methylene - 4 - oxothizolidine
BRIST. J. PHARMACOL. CHEMOTHER 1965 24 3 632-640

.../...

404 NIEMEGEERS (C.J.E.) VERBRUGGEN (F.J) JANSSEN (P.A.J.)
Effet of various drugs on carrageenin induced edema in the rat hind paw
J. PHARM. PHARMACOL. 1964 16 810-816

405 NIKULIN (A) STERN (P) ZEGER-VIDOVIC (Z) Significance of histamine in the inflammatory process histidine decarboxylase inhibitor
ARCH.INT.PHARMACODYN. 1967 166 305-308

406 NIKULIN (A) STERN (P) ZEGERVIDOVIC (Z) Die Bedeutung des Histamins in Entzundung process
ARCH. INT. PHARMACODYN. THER. 1967 166 2 305-312

407 NORTHOVER (B.J) SUBRAMANIAN (G) A study of possible mediators of inflammatory reactions in the mouse foot
BRIT. J. PHARMACOL 1962 18 346-355

408 NORTHOVER (B.J) The permeability to plasma proteins of the peritoneal blood vessels of the mouse and the effect of substances that alter permeability.
J. PATHOL. BACTERIOL. 1963 85 361-370

409 O'BRIEN (W.M) Twin studies in rheumatic diseases
ARTHRITIS RHEUM. 1968 11 I 81-86

410 OIVIN (I.A) SVESHNIKOV (A.A) UKLONSKAYA (U) VOLODIN (V.M) GOL'DSHTEIN (M.M) KOROLEVA (L.V) ROMA NOVSKAYA (L.L) TOKAREV (O.Yu) Caractéristiques du développement de la phase exsudative de l'inflammation aseptique chez l'animal surrénalectomisé
PATOL. FIZIOL. EKSP. TER. 1967 11 2 16-21

411 OLSEN (C) FORSCHER (B.K) Soluble collagen in acute inflammation
PROC. SOC. EXPER. BIOL. MED. 1962 111 126-127

412 ORKIN (M) Animals models (spontaneous) for human disease experiments of nature
ARCH. DERMATOL. 1967 95 5 524-531

413 OZAWA (H) KATSUO (U) LIZUKA (Y) ZASSHI (Y) Studies on the anti-inflammatory action of digestive enzymes: anti-edematous action of protease from streptomyces and α amylase from bacillus amylosolvens
J. PHARM. SOC. JAP. 1966 86 6 467-474

.../...

414 OSGOOD (C.K) FAVOUR (C.B) The effect of adrenocorticotropic hormone on inflammation due to tuberculin hypersensitivity and turpentine and on circulating antibody levels
J. EXPER. MED. 1951 94 415-430

415 PACKALEN (T) WASSERMAN (J) WEIBULL (C) The effect of a phend water soluble fraction of tubercle bacteries upon the skin (in vivo) and migrating leucocytes (in vitro) of tuberculin-sensitized
ACTA PATHOL. MICROBIOL. SCAND 1962 54 209-217

416 PADMANABHAN (N) SELYE (H) Acute polyarthritis produced by lipopolysaccharides in rats
ANN. ALLERGY 1962 20 320-324

417 PAGE (A.R) Studies of the lymphocyte response to inflammation
ANN.N.Y. ACAD. SCI 1964 116 950-963

418 PANZANI (R) PASCAL (N) L'action de la 5-hydroxy-tryptamine en aérosols chez les asthmatiques
INTERN. ARCH. ALLERG. 1961 18 1 199-212

419 PAPILIAN (T.S) GHEORGHIRE (T.M) CIOBANU (V) PIRVU (V) VLADESEO (C.V.) Etude thrombelastographique de la coagulation du sang dans l'arthrite rhumatoïde et les collagénoses majeures
PRESSE MED. 1966 13 653-656

420 PARRAT (J.R) WEST (G.B) Edema-producing substances in the rat
J. PHYSIOL. 1956 135 10-11

421 PARROT (J.L) RUFF (F) SAINDELLE (A) Histamine et inflammation
ACTUAL. PHYSIOL. PATHOL. 1966 1 1-6

422 PALEX (P.R) BERNIK (S) Experimental arterial lesions produced by reticuloendothelial blocking agents
A.M.A. ARCHIV. PATHOL. 1960 69 35-43

423 PEARSON (C.M) WOOD (F.D) Mac DANIEL (E.G.) DAFT (F.S) Adjuvant arthritis induced in germ-free rats
PROC.SOC.EXPERIM.BIOL.MED. 1963 112 91-93

424 PELLET (M) MARCAIS (H) Contributions à l'étude des pneumopathies expérimentales par sensibilisation et par serum anti-poumon chez le rat
J. MED. LYON 1964 1667-1677

.../...

425 PELLET (M) MARCAIS (H) Dosage du complément des sérums humains dans diverses bronchopneumopathies
J.MED CAEN 1967 4 239-244

426 PEN'KOVSKII (B.R) "Effects of hormonal preparations on permeability of blood and lymphatic capillaries in acute stages of experimental rheumatic inflammation"
TR. INST.EXPERIM.MED.BKED NANK LIT.SSR 1961 7 73-85

427 PERLES (L) Essai de traitement des arthroses par catalase
GAZ.MED.FRANCE 1965 72 6 1255-1264

428 PERLMANN (P) HAMMARSTROM (S) LAGERCRANTZ (R) CAMPBELL (D) Autoantibodies to colon in rats and human ulcerative colitis: cross reactivity with Escherichia coli O:14 antigen
PROC.SOC.EXPER.BIOL.MED. 1967 125 975-980

429 PETERFLAVI (M) BRANCENI (D) AZADIAN-BOULANGER (G) CHIFFLOT (L) JEQUIER (R) Etude pharmacologique d'un nouveau composé analgésique anti-inflammatoire : la glaphénine
MED. PHARMACOL. EXP. 1966 15 254-266

430 PICCINI (F) MARAZZI-UBERTI (E) LUGARESI (C) Studio comparativo su alcuni farmaci appartenenti al gruppo delle 1-2 difenil 3-5 dichetopirazolidine
ARCH. INT. PHARMACODYN. 1961 132 1-2 16-28

431 PICCINI (F) Studio comparativo su alcuni farmaci della serie delle 1-2 difenil 3-5 dichetopirazolidine
ARCH. INT. PHARMACODYN 1961 132 1-2 29-41

432 PICCINI (F) MARAZZI-UBERTI (E) TURBA (C) COLOMBO-CORTI (I) Studio comparativo su alcuni farmaci della serie delle 1-2 difenil 3,5 dichetopirazolidine. Nota III
ARCH.INT.PHARMACODYN. 1963 141 3-4 480-489

433 PILIERO (S.J) GRAEME (M.L) SIGG (E.B.) CHINEA (G) COLOMBO (C) Action of anti-inflammatory agents upon blood ans histopathologic changes induced by periarthritis in rats
LIFE SCIENCES 1966 5 1057-1069

434 POLICARD (A) Position actuelle du problème de la substance fondamentale conjonctive
PRESSE MED. 1954 62 16 343-345

.../...

435 POLICARD (A) BAUD (C.A) Les structures inframicroscopiques normales et pathologiques des cellules et des tissus
Edit.MASSON & Cie - Librairie ACAD. MED. 120 Bd St-Germain PARIS VI° 1958

436 POLICARD (A) COLLET (A) Les membranes basales et leurs rôles dans la physiologie normale et pathologie des tissus
REV. FRANC. ETUDES CLIN. BIOL. 1959 4 3 283-289

437 POLICARD (A) COLLET (A) MARTIN (J.C) Les membranes basales et leurs rôles dans la formation du tissu de granulation
COLL. INTERN. CNRS Gif s/Yvette 11-12 Mai 1964

438 PREZIOSI (P) MANCA (P) Attivita'anti infiammatoria della 2- Allilossi-3-metilbenzammide ed asse ipofisi-surrene
II FARMACO 1965 22 2 81-96

439 RABOTNIKOV (Yu) KHARAK (M.K) Teristike i analizu protivo-vospalitel'nogo deistviya vikasola
REF ZH OTD VYP FARMAKOL KHIMIOTER SRE DSTVA TOKSIKOL 1967 5 398-410

440 RAGAN (C) GROKOEST (A.W) BOOTS (R.H) Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatoid arthritis
AMER.J. MED 1949 7 741-750

441 RANDALL (L.O) SELITTO (J.J) VALDES (J) Anti-inflammatory effects of xylopropamine
ARCH. INT. PHARMACODYN 1957 113 1-2 233-249

442 RASMUSSEN (F) Effect of androgens and anabolic steroids on rabbit urinary bladder and ureter.
ACTA ENDOCRINOL. 1968 57 3 414-426

443 REDEI (A) Investigations on the mechanisms of dextran induced edema in rats
MED.EXP. 1962 6 73-78

444 REEVE (E.B) TAKEDA (Y) ATENCIO (A.C) Some observations on the mammalian fibrinogen system in non steady and steady states
PROTIDES BIOL. FLUIDS 1967 14 283-294

445 REID (G) RAND (M) Physiological actions of the partially purified serum vasoconstrictor
AUST. J. BIOL. MED. SCI 1951 29 401-415

.../...

446 REINHARDT (W.O) CHOCH HAO LI Experimental production of arthritis in rats by hypophyseal growth hormone
SCIENCE 1953 117 295-297

447 RIBIERRE-GOLOVINE (S) Traitement des oedèmes post-opératoires et post-traumatiques par une crème associant l'héparine au mucopolysaccharidases
OMNIPRATICIEN FRANC. 1965 15 9 610-614

448 RICO (T) GIAO (J.M) Sur l'emploi des radioisotopes dans l'étude expérimentale des actions antiphlogistiques
Cptes REND. SEANCES SOC. BIOL 1960 154 218-222

449 RICO (T) GIAO (J.M) Action de quelques dérivés de la phénothiazine sur la permeabilité capillaire étudiée avec des isotopes radioactifs
Cptes Rend. SEANCES SOC. BIOL. 1961 155 1744-1748

450 RICO (T) GIAO (J.M.) Action de quelques dérivés de la phénothiazine sur l'oedème provoqué par la sérotonine chez le rat, étudiés avec des isotopes radioactifs.
Cptes rend. SEANCES SOC. BIOL. 1962 156 207-209

451 RILEY (J.F) WEST (G) The presence of histamine in tissue mast cells
J. PHYSIOL. LONDON 1953 120 528-532

452 RINDANI (TH) Recovery of an anti-inflammatory fraction from inflammatory exudate
INDIAN J. MED RES 1956 44 673-676

453 ROBALIK (G.R) BASTIAN (J.W) Effects of various antiphlogistic agents on adjuvant-induced exudate formation on rats
ARCH. INT. PHARMACODYN. THER. 1967 166 2 466-472

454 ROBB-SMITH (A.H.T) What is reticulin ?
CONNECTIVE TISSUE - BLACKWELL - SCIENTIFIC PUBLICATIONS - OXFORD 1957 177-184

455 ROBERT (A) NEZAMIS (J) The granuloma pouch as a routine. Assay for anti-phlogistic coumpounds
ACTA ENDOCRINOL. 1957 25 105-112

456 ROBERT (A) NEZAMIS (J.E.) Effect of desoxycorticosterone on inflammation after local administration
ACTA ENDOCRINOL. 1957 25 298-302

.../...

457 ROBERT (A) NEZAMIS (J.E) Effect of cortisol on an experimental inflammation already established
ENDOCRINOL 1959 65 4 725-727

458 ROBERT (A) NEZAMIS (J.E) Antiphlogistic property of desoxycorticosterone after partial hepatectomy, adrenalectomy, force-feeding and KCl ingestion in the rat
ENDOCRINOL. 1961 68 6 932-936

459 ROBERT (A) NEZAMIS (J.E) Antiphlogistic property of certain II desoxy steroids after systemic administration
SOC. EXP. BIOL. MEDIC. '. 1961 68 6 937-943

460 ROBERT (A) MOMBELLONI (P) CROSTI (P) Studies on serum haptoglobin in experimental connective tissue disorders
SOC. EXP. BIOL. MEDIC. 1961 107 499-502

461 ROBINSON (B.V.) ROBSON (J.M) Production of an anti-inflammatory substance at a site of inflammation
BRIT. J. PHARMACOL. 1964 23 420-432

462 ROBINSON (B.V.) ROBSON (J.M) Further studies on the anti-inflammatory factor found at a site of inflammation
BRIT. J. PHARMACOL. 1966 26 372-384

463 ROCHA E SILVA (M) La signification biologique de la bradycinine comme hormone tissulaire
RENDI CONTI DELL'INSTITUTO SUP. DI SANITA - ROMA
1960 23 797-818

464 ROCHA E SILVA (M) ROSENTHAL (S.R) Release of pharmacologically active substances from the rat skin in vivo following thermal injury
J. PHARMACOL. EXP. THERAP. 1961 132 1 110-116

465 ROCHA E SILVA (M) Sur quelques antagonistes de la bradykinine et la médiation des phénomènes vasculaires de l'inflammation aiguë
ACTUAL. PHYSIOL. PATHOL. 1966 1 23-45

466 ROMANI (J.D) Etude parallèle des modifications des glycoprotéines et des globulines alpha I et alpha 2 en fonction de la structure histologique du granulome inflammatoire à la térébenthine chez le rat
SOC. BIOL. 1954 148 1970-1975

467 ROMANI (J.D) Contribution à l'étude de l'action des corticoïdes anti- phlogistiques sur la dynamique des processus inflammatoires
SEM. HOP. PARIS 1954 30 2143-2151

.../...

468 ROMANI (J.D) Etude de l'action pro-inflammatoire de l'aldostérone (electrocortine) sur l'abcès de fixation à la térébenthine chez le rat
SOC. BIOL. 1955 937-939

469 ROSENTHAL (S.R.) HUNTER (F.R.) FINAMORE (F.J) ROMAN(I.N) On an "in vivo" method of collection of diffusates from skin-thermal and radiation injury
ARCH. INT. PHARMACODYN. 1960 126 1-2 43-55

470 ROSENTHALE (M.E) NAGRA (C.L) Comparative effects of some immuno-supressive and anti-inflammatory drugs on allergic encephalomyelitis and adjuvant arthritis
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1967 125 1 149-153

471 ROSNER (I) BULIARD (M) Amélioration de certains troubles moteurs post-inflammatoires par les anti-phlogistiques
MED. PHARMACOL. EXP. 1967 16 25-30

472 ROUSSELOT (J) L'inflammation
REV. INFIRMIERE et ASSISTANTE SOC. 1957 8 3-12

473 RUBIN (B) WAUGH (M.H) Antiphlogistic effects of anti-serotonin (SQ 10,643) and aminopyrine in rats Versus endotoxin and other agents
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1965 119 2 438-443

474 RYCKEWAERT (A) Ictère et inflammation
SEM. HOP. PARIS 1955 31 28 1627-1630

475 RYZEWSKA (A.G) Skin test provoked by lymphoid cells deriving from rats with adjuvant-induced polyarthritis
PATHOL. EUR. 1967 2 2 185-197

476 SALVAGGIO (J.E) CASTRO-MURILLO (E) Mycobacterial substitutes in "complete" Freund's adjuvant
J. IMMUNO. 1968 100 6 1340-1352

477 SANCILIO (L.F) RODRIGUEZ (R) Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the Evans-blue pleural effusion
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1966 123 707-710

478 SANDBERG (N) Some aspects of the rate wound healing and histamine formation
COLL. INT. C.N.R.S. GIF s/ YVETTE 1964 11-12 Mai

479 SASAKI (S) ASBOE-HANSEN (G) Serum and urinary lysozyme in patients with mastocytosis (Urticaria pigmentosa) systemic scleroderma and psoriasis
J. INVEST. DERMATOL. 1967 49 3 302-305

.../...

480 SATO (N.L) IKURO (H.) AKITOSHI (S) A photoelectric method for estimating inflammatory intensity in mice and its application to the anti-inflammatory evaluation of glucuronic acid derivatives
JAP.J.PHARMACOL. 1967 17 4 557-571

481 SAXENA (P.N) Effect of drugs on early inflammatory reaction
ARCH. INT. PHARMACODYN 1960 127 1-2 228-237

482 SCHAYER (W) Evidence that induced histamine is an intrinsic regulator of the microcirculatory system
AMER. J. PHYSIOL. 1962 202 1 66-72

483 SCHAYER (R.W) Induced synthesis of histamine, microcirculatory regulation and the mechanism of action of the adrenal glucocorticoid hormones
PROGR. ALLERGY 1963 7 187-212

484 SCHAYER -(R.W.) Histamine and autonomous responses of the microcirculation, relation ship to glucocorticoid action
ANN. N.Y ACAD. SCI. 1964 116 891-898

485 SCHMITT (D) Use of marlex mesh in infected abdominal war wound
AMER. J. SURG. 1967 113 6 825-828

486 SCHONHOFER (P) Eine kritische Bemerkung zur Vergleichbarkeit der Wirkung entzündungshemmender Pharmaka auf die Glucosamin-6-Phosphat Synthese in vitro und am Rattenpfotenödem in vivo
MED. PHARMACOL. EXP. 1967 16 66-74

487 SCHONHOFER (P) ANSPACH (K.F) Die Aktivität der L-Glutamin-D-Fructose-6-Phosphat-Aminotransferase im Verlauf einer durch Carrageenin induzierten Entzündung und ihre Hemmbarkeit durch Phenylbutazon
ARCH. INT. PHARMACODYN. THER. 1967 166 2 382-389

488 SCHULTZ-HAUDT (S) SOLNA (J) Dynamics of the inflammatory reaction
J. PERIODONT RES. 1966 I 205-211

489 SCHWARZ (W) Morphology and differentiation of the connective tissue fibres
CONNECTIVE TISSUE- BLACKWELL - SCIENTIFIC PUBLIC. OXFORD 1957 144-156

490 SEIFTER (J) BAEDER (D.H) DERVINIS (A) Alteration in permeability of some membranes by hyaluronidase and inhibition of the effect by steroids
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1949 72 136-141

491 SEIFFERT Von (H) Die Temperaturempfindlichkeit des hämagglutinierenden Faktors der Latexpartikel agglutinierenden Faktoren I und 2 und des Streptokokken agglutinierenden Faktors im Rheumatikerserum
ALLERGIE ASTHMA 1962 8 23-31

492 SEJOURNET (G) Etude clinique d'un nouveau topique en pratique rhumatologique courante
VIE MED. ACTUAL. 1966 86 30-32

493 SELITTO (J.J) RANDALL (L.O) Screening of anti-inflammatory agents in rats FEDER. PROC. 1954 13 403-404

494 SELYE (H) Studies on adaptation
ENDOCR. 1937 21 169-188

495 SELYE (H) Further studies concerning the participation of the adrenal cortex in the pathogenesis of arthritis
BRIT. MED. 1949 2 1129-1135

496 SELYE (H) Stress and the general adaptation syndrome
BRIT. MED. J. 1950 1383-1392

497 SELYE (H) Granuloma pouch technic
SURG. CLIN. NORTH. AMER. 1953 33 1417

498 SELYE (H) Use of "granuloma pouch" technic in the study of antiphlogistic
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1953 82 328-331

499 SELYE (H) HEUSER (G) Hormonal vascular and nervous factor in anaphylactoïd reaction of rat
INT. ARCH. ALLERGY 1954 5 52-62

500 SELYE (H) Interactions between corticoid and folliculoid hormones in the regulation of anabolism, lymphatic tissue and inflammation
ACTA ENDOCRINOL. 1955 20 1-18

501 SELYE (H) JASMIN (G) Screening of possible therapeutic agents by means of experimental replicas of comestible tissue diseases
ANNALS ACAD. SCIENCES 1956 7

.../...

502 SELYE (H) On the anti-inflammatory action of amino aceto-nitrile
CAN. J. BIOCHEM. PHYSIOL. 1957 35 1029-1031

503 SELYE (H) TUCHWEBER (B) Mast cell products and tissue calcification
QUART. J. EXP. PHYSIOL. 1965 50 2 196-202

504 SELYE (H) Inflammation et maladies pluri-causales
ACTUAL. PHYSIOL. PATHOL. 1966 I 129-146

505 SELYE (H) SOMOGYL (A) Effect of cyproheptadine upon acute inflammation produced by various agents
MED. PHARMACOL. EXP. 1967 17 3 255-263

506 SENDRAIL (M) BLUM (C) L'insuline, hormone de choc et hormone à potentiel inflammatoire
DIABETE PARIS 1956 171-177

507 SETHI (P) HOUCK (J.C) Dermal collagen response to injury
J. INVESTIGATIVE DERMATOL. 1961 37 2 85-86

508 SHANKS (R.G.) The effect of propranolol on the cardio-vascular responses to isoprenaline, adrenaline and nor-adrenaline in the anesthetized dog
BRIT. J. PHARMACOL. 1966 26 322-333

509 SHELDON (W.H) MILDVAN (D) ALLEN (J.C) HOPKINS (J) Some serum protein and cellular constituants of inflammatory lesions collection of exudates in a chamber adhered on skin woureds of rabbit
MED. J. 1967 121 2 113-133

510 SHELTAR (M.R) SHELTAR (C.L.) PAYNE (R.W) NEHER (G.M) SWENSON (C.B) serum protein and glycoprotein alteration in swine with experimental arthritis
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1958 98 254-256

511 SIKES (D) FLETCHER (O) PAPPY (E) Further studies on the pathologic alteration of tissus of swine given repeated whole blood transfusion from swine with rheumatoid-like arthritis
AMER.J.VET.RES. 1967 28 126 1413-1425

512 SILBERBERG (M) HASLER (M) SILBERBERG (R) Articular cartilage of Dwarf Mice: submicroscopic effects of somatotrophin
PATH. MICROBIOL. 1966 29 137-155

.../...

513 SILBERBERG (R) HASLER (M) SILBERBERG (M) Response of articular cartilage of Dwarf Mice to insulin: electron-microscopic studies
ANAT.REC. 1966 155 577-590

514 SILBERBERG (R) HASLER (M) SILBERBERG (M) Articular cartilage of Dwarf Mice: light and electron-microscopic studies
ACTA ANAT. 1966 65 275-298

515 SKIDMORE (I.F) WHITEHOUSE (M.W) Biochemical properties of anti-inflammatory drugs: the inhibition of serotonins formation in vitro and inhibition of the esterase activity of ∝ chymotrypsin.
BIOCHEM.PHARMACOL 1967 16 5 737-751

516 SMITH (C.J) STAUB (A) Catecholamines excretion in patients with rheumatoid arthritis
ARTHRITIS RHEUMATOL. 1964 7 687-692

517 SMITH (E.D.) LEWIS (Y.S) Preparation and effects of an anti-mast cell serum
J. EXP.MED. 1961 113 4 683-692

518 SMITH (W.A.E) FROMMEL (E) RADOUCO-THOMAS (S) Preliminary sceening of some new oxadiazol-2 ols with special reference to their antipyretic analgesic and anti-inflammatory properties
DRUG RESEARCH 1963 13 2-6 338-341

519 SMYTH (C.J) GUM (O.B) HAMILTON (P.K) Effects of intra articular serotonin and competitive amines on connective tissue proliferation in rabbit joints.
J. LAB CLIN. MED. 1962 60 492-495

520 SOKOLOFF (L) MICKELSEN (O) SILVERSTEIN (E) JAY (G.E) YAMAMOTO (R.S) Experimental obesity and osteoarthritis
AMER. J. PHYSIOL. 1960 198 4 765-770

521 SOKOLOFF (L) Failure of orchiectomy to affect degenerative joint disease in S.T.R./IN Mice
PROC.SOC. EXP. BIOL. MED. 1961 108 792-793

522 SOKOLOV (A.S) "Blood hyaluronidase activity in turpentine arthritis of various durations".

523 SORENSEN (A.W.S.) The waaler-rose test in patients suffering from rheumatoid arthritis in relationship to 24.hour endogenous creatinine clearance
ACTA RHEUM. SCAND. 1961 7 304-314

.../...

524 SORENSEN (B.M) Influence of glucocorticoid and anabolic steroid hormones on the wound haling process
In: HORMONES AND CONNECTIVE TISSUE - WILLIAMS WILKINS COMPANY BALTIMORE 1966 106-123

525 SPAIN (D.M) MOLOMUT (N) HABER (A) Studies of the cortisone effects on the inflammatory response
J. LAB. CLIN. MED. 1952 39 383-389

526 SPECTOR (W.G) 5 - Hydroxytryptamine in acute inflammation
NATURE 1957 179 318-325

527 SPECTOR (W.G) WILLOUGHBY (D.A) Histamine and 5-Hydroxytryptamine in acute experimental pleurisy
J. PATH. BACT. 1957 74 57-65

528 SPECTOR (W.G) WILLOUGHBY (D.A) The demonstration of the role of mediators in turpentine pleuresis in rats by experimental suppression of the inflammatory changes
J. PATHOL. BACTERIOL. 1957 77 I I-17

529 -SPECTOR (W.G) WILLOUGHBY (D.A.) Experimental suppression of the early inflammatory phenomena of turpentine pleurisy in rats
NATURE 1958 181 708-709

530 SPECTOR (W.G) WILLOUGHBY (D.A) Experimental suppression of the acute inflammatory changes of thermal injury
J. PATHOL. BACTERIOL. 1959 78 1 121 -132

531 SPECTOR (W.G) WILLOUGHBY (D.A) The activation by irritants of slow-contracting substances and their relation to the vascular changes of inflammation in the rat
J. PATHOL. BACTERIOL. 1962 84 391-402

532 SPECTOR (W.S) HANDBOOK OF BIOLOGICAL DATA 1961
Edit. SAUNDERS - Company PHILADELPHIA and LONDON

533 STEINBERG (A) The employment of dimethyl sulfoxide (DMSO) as an anti-inflammatory agent and steroid transporter in diversified clinical diseases
ANN. N.Y. ACAD.SCI. 1967 141 1 532-550

534 STENGER (H) Numalnarkose und anti-inflammatorische Wirkung von Phenylbutazone
EXPERIENTIA 1958 14 461-462

.../...

535 STERN (P) NIKULIN (A) FERGULA (J) The role of histamine and bradykinin in the inflammatory process
ARCH. INT. PHARMACODYN 1862 140 3-4 528-538

536 STOERK (H.C) BIELINSKI (T.C) BUDZILOVITCH (T) Chronic polyarthritis in rats injected with spleen in adjuvants
AM. J. PATHOL. 1954 30 616-620

537 STONE (O) WILLIS (C.J) Iodide enhancement of inflammation experimental with clinical correlation
TEX.REP.BIOL.MED. 1967 25 1 205-213

538 STONE (O) WILLIS (C.J) Enhancement of inflammation by fluorides
TEX.REP.BIOL.MED. 1967 25 4 601-605

539 STONE (O) WILLIS (C.J) The effect of arsenic on pyodermas
ARCH. ENVIRON. HEALTH 1968 16 490-491

540 STONE (O) WILLIS (C.J) The effet of arsenic on inflammation
ARCH.ENVIRON. HEALTH 1968 16 801-804

541 STONE (O) WILLIS (C.J) Sterile cutaneous pustular reaction
J. INVESTIGATIVE DERMATOL. 1968 50 4 280-282

542 STONE (O) WILLIS (C.J) Chloroquine enhancement of inflammation
J. INVESTIGATIVE DERMATOL 1968 26 2

543 STRUKOV (A.I) Comparative morphology and pathogenesis of the initial manifestations of some collagen diseases (human)
VOP REVM 1967 7 3 19-24

544 STUART (E.G) The mast-cell response to administration of a bacterial pyrogen
J. NAT. CANCER INST. 1950 10 1375-1376

545 STUCKI (J.C) MEYER (R.K) Inflammatory reponses during pregnancy in the rat, and the effects of sex hormones and placental extracts on inflammatory potential
ENDOCRINOL . 1955 57 2 173-180

546 STUCKI (J.C) THOMPSON (C.R) A screening procedure for substances which inhibit dextran edema in the rat
AM.J. PHYSIOL. 1958 193 275-283

.../...

547 STUCKI (J.C) THOMPSON (C.R) Anti-inflammatory activity of amidines of substitued thriphenyethylenes
TOXICOL Applied PHARMACOL. 1962 4 3 362-384

548 SUKERNIEK (R) HANIN (A) MOSOLOV (A) The reaction of blood lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis against human connective tissue cells in vitro
CLIN. EXP. IMMUNOL. 1968 3 2 171-177

549 SVARTZ (N) Tests serologiques pour le diagnostic différentiel des affections rhumatismales
TRIANGLE 1959 4 1 24-30

550 SVEJEAR (J) PETAREK (J) JOHANOVSKY (J) "Studies on the mechanisms of delayed type hypersensitivity in tissue cultures"
Z IMMUNITATS FORSCH ALLERGIE KLIN IMMUNOL 1967 132 4 352-367

551 SVESSINIKOV (A.A) Effect of hydrocortisone and epinephrine on the aseptic inflammation as a factor of the dose of preparation and nature of the inflammation
PROBL. ENDOCRINOL 1967 13 4 72-76

552 TAN (E) Relationship of nuclear staining patterns with precipitating anti-bodies in systemic lupus erythematosus
J. LAB. CLIN. MED. 1967 70 5 800-812

553 TAYLOR (P.E) TEJADA (C) SANCHEZ (M) The effect of malnutrition on the inflammatory response: as exhibited by the granuloma pouch of the rat
J. EXP. MED. 1967 126 4 539 -555

554 TCHORREWSKI (H) SKUPIENSKI (R) BABINSKI (S) Badania nad aktywnoscia kininotworcza osocza przebiegu schorzen zapalno-goscowych
POL TYG LEK 1967 22 27 1020-1022

555 TEASDALE (G) SMITH (P.A) WILKINSON (R) LATNER (A.L) MILLER (H) Endocrine activity in multiple sclerosis
LANCET 1967 14 64-68

556 -557 TEW (J.G) DONALDSON (D.M) HESS (J.M) Release of β - lysin from platelets into plasma
BACTERIOLOGICAL PROC. 1968 M 97

558 THEVENOT (R) ROUBERTOU (J) KZAN (A) LAINE - BOSZORMENYI (M) FALLOT (P) Influence de l'α chymotrypsine sur la distribution de la tétracycline tritiée chez le rat porteur d'un granulome expérimental
THERAPIE 1966 21 2 457-472

.../...

559 THON (I.L) UVNAS (B) Degranulation and histamine release two consecutive steps in the response of rat mast-cells to coumpounds 48/80
ACTA PHYSIOL. SCAND. 1967 71 4 303-315

560 THIBAULT (P) Les fibroses pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde
PRESSE MED. 1966 74 4 202-203

561 THIBAULT (P) A propos du poumon rhumatismal
PRESSE MED. 1966 74 6 294-295

562 THOMAS (L) The role of the reticuloendothelial system in the reaction to endotoxin 1957
BLACKWELL SCI. PUBLIC. OXFORD - MASSON & Cie ED. 120 Bd St-GERMAIN PARIS VI

563 TOIVANEN (P) TOIVANEN (A) The effect of ε aminocaproic acid on adjuvant arthritis in rats
EXPERIANTIA 1964 20 10 579-580

564 TOIVANEN (A) TYKKYLAINEN (R) TOIVANEN (P) Entwiclung des Adjuvans-Arthritis in der Methopyranon-behandelten Ratte
ZEITSCHRIFT für IMMUNITATS und ALLERGICFORSHUNG 1965 129 146-154

565 TOITAVEN (P) MATTA (K) SUOLANEN (R) TYKKYLAINEN (R) Effect of estrone and progesterone on adjuvant arthritis in rats
MED. PHARMACOL. EXP. 1967 17 1 33-42

566 TOIVANEN (P) SIIKALA (H) LAIHO (P) PAAVILAINEN (T) Suppression of adjuvant arthritis by estrone in adrenalectomized and ovariectomized rats
EXPERIENTIA 1967 23 7 560-561

567 TORNECK (C.D) Reaction of rat connective tissue to polyethylène tube implants
ORAL SURG. ORAL MED. ORAL PATHOL. 1966 21 3 379-387

568 TORNECK (C.D) Reaction of rat connective tissue to poly ethylene tube implants
ORAL SURG. ORAL MED. ORAL PATHOL. 1967 24 5 674-683

569 TREMOLIERE (J) DERACHE (R) Métabolisme des composés phosphorés et spécialement des nucléotides dans le tissu traumatisé
BLACKWELL SCI. PUBLIC. OXFORD - MASSON & Cie edit. 120 Bd St GERMAIN PARIS VI 1960 23-50

.../...

570 UNGAR (G) La douleur et l'inflammation. Leurs mécanismes biochimiques.
ACTUAL. PHYSIOL. PATHOL. 1966 1 145-168

571 URO (J) CHERVY (W) Utilisation de l'optidase en rhumatologie. A propos de 10 cas
CENTRE MED. 1964 70 5 239-250

572 VALETTE (G) PRECIS de PHARMACODYNAMIE 1964 MASSON & Cie edit. 120 Bd St-GERMAIN PARIS VI

573 VAN DER DRIESSCHE (J) TREBAUL (L) ALLAIN (P) LE VERGE (R) EBEN MOUSSI (E) Contribution à l'étude de l'action vaso-motrice de l'amphétamine
THERAPIE 1964 19 6 1595-1609

574 VARSA-HANDLER (E.E) HANDLER -(E.S) GORDON (A.S) Quantification of cellular influx into the croton oil-induced pouch effect of prednisolone
PRO. SOC. EXP. BIOL. MED. 1967 124 562-566

575 VESIN (P) CATTAN (R) Les oedèmes. Problèmes biologiques et thérapeutiques
SEM. HOP. PARIS 1957 33 2 67-71

576 VOGIN (E) ROSSI (V.G) Radiometric quantitation of the inhibition of 5-hydroxytryptamine induced edema in mice
ARCH. INT. PHARMACODYN 1963 144 1-2 151-160

577 VOTAVA (Z) LAMPLOVA (I) Action anti-sérotonine et autres effets pharmacologiques de quelques analogues des alcaloïdes naturels de l'ergot de seigle
THERAPIE 1964 19 3 733-742

578 WAGNER (B) Hyalin and fibrinoid: current status
In: CONNECTIVE TISSU-WILLIAM and WILKINS COMPANY - BALTIMORE Md INT ACAD. PATHOL. MONOGR. 1967 7 68-80

579 WARD (J.R) CLOUD (S.R) KRAWITT (E.L) JONES (R.L) Studies on adjuvant induced polyarthritis in rats. The effect of "Immunosuppressive agents" on arthritis and tuberculin hypersensitivity
ARTH. RHEUM. 1964 7 654-661

580 WARD (J.R) CLOUD (S.R) Comparative effect of anti-rheumatic drugs on adjuvant-induced polyarthritis in rats
J. PHARMACOL. EXP. THERAP. 1966 152 I 116-121

.../...

581 WARDLE (E.N) ATTAN (J) An electron miscroscope study of bone marrow in rheumatoid disease
BRIT. J. HAEMATOL. 1967 13 2 194-201

582 WEISSMAN (G) Lysosomes
J. BLOOD 1964 24 594-606

583 WEISSMAN (G) Lysosomes autoimmune phenomena and diseases of connective tissue
LANCET 1964 2 1373-1375

584 WEISSMAN (G) WIEDERMANN (B.B) BERNHEIMER (A.W) Studies on lysosomes. Acute and chronic arthritis produced in intra-articular injections of streptolysin S in rabbits
AM.J. PATHOL 1965 46 129-147

585 WEISSMANN (G) The role of lysosom inflammation and diseases
ANN.REV.MED. 1967 18 97-112

586 WELSH (R.A.) MAYER (A.T) Intracellular collagen fibrers in human mesenchymal tumors and inflammatory states
ARCH. PATHOL. 1967 84 4 354-362

587 WEST (G.B) 5 - Hydroxytryptamine tissu mast-cells and skin edema
INT. ARCH. ALLERGY 1957 10 257-261

588 WEST (G.B) Chemical nature and possible role of mediators in allergic reactions
INT. ARCH. ALLERGY 1961 18 1-4 56-61

589 WHITE (A) DOUGHERTY (T) Influence of pituitary adrenotrophic hormone on lymphoid tissue structure in relation to serum proteins
PROC. SOC. EXPER. BIOL. MED. 1944 56 26-27

590 WHITEHOUSE (M.W) Some biochemical and pharmacological properties of anti-inflammatory drugs
PROGR. DRUG RES 1965 8 321-429

591 WHITEHOUSE (M.W) Biochemical properties of anti-inflammatory drugs. Structure action relation ship for the uncoupling of oxidative phosphorylation and inhibition of chymotrypsin by n-substituted anthranilates and related compounds
BIOCHEM. PHARMACOL. 1967 16 5 753-760

.../...

592 WHITTLE (B.A) The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and non-narcotic analgesics
J. PHARMACOL. CHEMOTHER. 1964 22 2 246-253

593 WIGLEY (R.D) COUCHMAN (K.G) Polyarthritis nodosa-like in outbred mice
NATURE 1966 211 5046 319-320

594 WINDER (C.V) WAX (J) BEEN (M.A) Rapid foot volume messurements on unanesthetized rats, and the question of a phenylbutazone effect on anaphylactoid edema
ARCH. INTERN. PHARMACODYN 1957 112 1-2 174-187

595 WINDER (C.V) SCOTTI (L) WAX (J) SCHERRER (R.A) JONES (E.M) SHORT (F.W) Anti-inflammatory, antipyretic and anti-nociceptive properties of N-(2-3 xylyl) anthranilic acid (mefenamic acid)
J. PHARMACOL. EXP.THERAP. 1962 138 405-413

596 WINDER (C.V) WAX (J) SERRANO (B) JONES (E) PHEE Mac (ML) Anti-inflammatory and antipyretic properties of N (α,α,α, trifluoro M tolyl) anthranilic acid (flufenamic acid)
ARTH. RHEUM. 1963 6 36-47

597 WINTER (C.A) Anti-inflammatory testing methods: comparative evaluation of indomethacin and other agents
INT. CONGR. SCI. AMSTERDAM 1965 82 190-202

598 WINTER (C.A) FLATAKES (L) Reaction thresholds pressure in edematous hind paws of rats and responses to analgesic drugs
J. PHARMACOL. EXP. THERAP. 1965 150 1 165-171

599 WINTER (C.A.) Non-steroid anti-inflammatory agents
ANN. REV. PHARMACOL. 1966 6 157-174

600 WINTER (C.A.) NUSS (G.W) Treatment of adjuvant arthritis in rats with anti-inflammatory drugs
ART.RHEUM. 1966 9 3 394-404

601 WISEMAN (E) YI-HAN-CHANG The role of fibrin in the inflammation response to carrageenin
J. PHARMACOL. EXP. THER. 1968 159 1 206-210

602 WOESSNER (J.F) BOUCEK (R.J) Connective tissue development in subcutaneously implanted polyvinyl sponge
ARCH. BIOCHEM. BIOPHYS. 1961 93 1 85-94

.../...

603 WOOD (J.D) Protections of rats against adjuvant arthritis by bacterial lipopolysaccharides
SCIENCE 1962 137 3529 544-545

604 WOOD (J.D) WATSON (W.J) The effect of aminooxyacetic acid ans hydroxylamine on rats breathing oxygenat high pressure
J. NEURI CHEM. 1965 12 7 603-669

605 WOOLLEY (D.W) SHAW (E) Yohimbine and ergotoxin as naturally occurring antimetabolites of serotonin
FED. PROC. 1953 12 293-295

606 YAMASAKI (H) SAEKI (K) Inhibition of mast-cell degranulation by anti-inflammatory agents
ARCH. INT. PHARMACODYN 1967 168 1 166-179

607 ZARAFONETIS (C.J.D) LORBER (S.H) HANSON (S.M.) Association of functioning carcinoid syndrome and scleroderma
AM.J.MED.SCI. 1958 236 1

608 ZACHARIAE (H) Histamine and connective tissues
HORMONES AND CONNECTIVE TISSUE - WILLIAM and WILKINS COMPANY BALTIMORE 1966 342-381

- TABLE DES MATIERES -

PREMIERE PARTIE : ETUDE DES PRINCIPAUX MECANISMES DE L'INFLAMMATION, DES METHODES UTILISEES POUR DECLENCHER EXPERIMENTALEMENT CES MECANISMES, ET DES FACTEURS MODIFIANT LEUR DEVELOPPEMENT

INTRODUCTION : Rappel sur la notion d'inflammation.

Chapitre PREMIER: Etude des mécanismes biologiques de l'inflammation

1 - Changements provoqués par l'inflammation sur les vaisseaux
11 - Changements survenus à la suite d'une irritation sur les vaisseaux
111 - Modification de la structure de la paroi vasculaire
112 - Modification du calibre des capillaires et des petits vaisseaux.

12 - Action de ces changements sur le processus inflammatoire

13 - Action de l'inflammation sur le système lymphatique

2 - Action de l'inflammation sur le tissu conjonctif.

3 - Changements provoqués par l'inflammation sur le sang
3.1 - Les éléments figurés du sang dans l'inflam(-mation
3.2 - Action de l'inflammation sur le plasma et ses protéines
3.2.1. - Le fibrinogène
3.2.2. - Les protéines du sérum autres que le fibrinogène

4 - Les exsudats inflammatoires

5 - Substances médiatrices de l'inflammation
5.1 - Histamine
5.2 - Sérotonine
5.3 - Autres médiateurs de l'inflammation

6 - Les enzymes: rôle dans l'inflammation

.../...

Chapitre DEUXIEME: Inflammation expérimentale en relation avec la clinique humaine.

1 - Méthodes fondées sur l'appréciation de l'intensité et l'érythème superficiel de la peau ou des muqueuses

2 - Méthodes fondées sur l'étude de l'extravasion plasmatique et la formation d'oedème

2.1. Observation ou enregistrement photoélectrique du lieu d'accumulation de substances colorantes

2.2. Autres méthodes fondées sur l'oedème généralisé ou sur l'oedème localisé

2.2.1. - Oedème généralisé

2.2.2. - Inflammation localisée

3 - Méthodes fondées sur la constitution du granulome et la collection d'exsudat

3.1. - Injection de substances irritantes

3.2. - Introduction d'implants stériles sous la peau

4 - Méthodes mettant en jeu des phénomènes sérologiques

Chapitre TROISIEME: Facteurs agissant sur l'inflammation

1 - Facteurs inhérents à l'animal lui-même

2 - Facteurs dépendant du milieu extérieur

3 - Les hormones et l'inflammation

3.1- Rôle dans l'inflammation des hormones hypophysaires

3.2. - Rôle des hormones surrénaliennes

3.3. - Rôle des hormones génitales

3.4. - Rôle des hormones pancréatiques

4 - Substances agissant sur l'inflammation

4.1 - Substances favorisant l'inflammation

4.2 - Substances inhibant l'inflammation

4.2.1. - Substances inhibitrices de l'oedème sans propriétés anti-inflammatoires

4.2.2.- Substances agissant sur un ou plusieurs mécanismes de l'inflammation

.../...

DEUXIEME PARTIE : Travaux personnels

ETUDE d'UNE METHODE EXPERIMENTALE: l'OEDEME DE LA PATTE DU RAT. EFFET ANTI-PHLOGOGENE DE DIFFERENTES SUBSTANCES SUR LE DEVELOPPEMENT DE CETTE INFLAMMATION

Chapitre PREMIER : Techniques d'Etudes

1 - Description des méthodes

1.1. - Reaction inflammatoire de la patte du rat

1.2. - Formation de granulomes inflammatoires

2 - Matériel irritant

3 - Evaluation de l'augmentation du volume de la patte

Chapitre DEUXIEME : Vérification de la fidélité de la méthode employée pour la mesure du volume de la patte et étude de l'inflammation des tissus de la patte du rat provoquée par l'injection de divers produits phlogogènes.

1 - Vérification de la fidélité de la méthode

2 - Etude de l'inflammation provoquée par l'injection de divers produits phlogogènes.

2.1 - Etude de l'oedème provoqué par une solution d'histamine et par du dextran

2.2.- Comparaison de l'oedème provoqué par deux solutions de carragénine

2.3.- Comparaison de l'inflammation obtenue avec de la carragénine en solution dans l'eau formolée et en solution dans l'huile de vaseline formolée.

2.4.- Comparaison des oedèmes obtenus avec une solution huileuse de carragénine et de l'adjuvant de Freund

2.5.- Etude de l'oedème provoqué par du sérum de rat et par une solution de NaCl à 9 p.1000

2.6 - Oedème provoqué par l'injection d'exsudat prélevé dans les poches granulomateuses formées au contact d'adjuvant de Freund, par de l'exsudat obtenu à l'aide de carragénine et oedème produit par l'injection de polyvidone.

.../...

2.7 - Comparaison entre l'oedème inflammatoire provoqué par l'exsudat prélevé dans des granulomes à adjuvant de Freund formé 9jours auparavant et par du sérum dilué.

Chapitre TROISIEME : Etude de différents facteurs pouvant intervenir sur l'amplitude de la réaction tissulaire à des substances phlogogènes.

1 - Mesure du changement de volume de la patte toutes les 5 minutes après l'injection de la substance phlogogène

2 - Effet du vieillissement de l'exsudat conservé au freezer et effet d'une deuxième injection d'exsudat sur l'oedème à l'exsudat.

3 - Effet de la température des bains sur le développement de l'oedème de la patte provoqué par l'injection d'exsudat ou de carragénine

4 - Variation des réactions inflammatoires avec l'âge le sexe et la race de l'animal

5 - Etude du choc à l'insuline sur l'oedème à l'exsudat

6 - Effet de la surrénalectomie sur l'oedème à la carragénine et à l'exsudat

7 - Etude de l'effet conjugué de la surrénalectomie et et du choc à l'insuline

Chapitre QUATRIEME - Etude de l'effet de différentes drogues sur l'inflammation des tissus de la patte du rat produites par l'injection d'exsudat, de carragénine et de dextran

1 - Essai des anti-inflammatoires

2 - Essai des anti-histaminiques

3 - Action des diurétiques sur l'inflammation

4 - Action des anti-mitotiques

5 - Action des sympatholytiques

6 - Action des sympathomimétiques

7 - Action des libérateurs des catécholanines

.../...

Chapitre CINQUIEME =Effets de différents facteurs sur l'action anti-phlogogène de quelques drogues

1 - Action des drogues sur les oedèmes à l'exsudat ou à la carragénine sur des rats ayant subi l'ablation des surrénales ou ayant reçu de la métopyrone

2 - Etude de l'association de médicaments sur la réaction inflammatoire

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

VU, le Président de Thèse :

VU, et permis d'imprimer :
Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine & de Pharmacie de CAEN